FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1964 Thèse N° 61

THÈSE

pour

le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

HASSAM Dris

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 13 Février 1933 à MARNIA

(Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 1964

CONTRIBUTION AU CONTROLE DE L'ACIDOSE ET UTILISATION DU SANG ACD EN CHIRURGIE A CŒUR OUVERT

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Ch. DUBOST

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année : 1964 Thèse N°

T H E S E

pour

le

D O C T O R A T EN M E D E C I N E

(DIPLOME d'ETAT)

par

HASSAM Dris
Externe des Hôpitaux de Paris
né le 13 Février 1930 à Marnia
(Algérie)

CONTRIBUTION au CONTROLE de l'ACIDOSE et UTILISATION du SANG ACD en CHIRURGIE à COEUR OUVERT.

Présentée et soutenue publiquement le :

Président de Thèse : Monsieur le Professeur Ch. DUBOST

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	[illegible]
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550011_0022

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Laribolsière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribolsière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) COUYCOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAGLIONI Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS OU DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Ch. DUBOST

- Professeur de Clinique Chirurgicale Cardio-Vasculaire,
- Chirurgien de l'Hôpital Broussais.

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre.

Pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Avec l'expression de toute notre gratitude et notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G.G. NAHAS

- Professeur et Directeur de Recherches
  Faculté de Médecine
  Université Columbia, New-York.

  Chevalier de la Légion d'Honneur
  Croix de Guerre
  Rosette de la Résistance
  Membre de l'ordre de l'Empire Britannique
  Médaille de la Liberté avec Palme d'Or (U.S.A.)
  Officier de l'Ordre d'Orange Nassau.

Qui nous a inspiré ce travail et donné si volontiers ses conseils dont nous lui sommes très reconnaissants.

Nous tenons à le remercier sincèrement et à l'assurer de toute notre gratitude.

A MES MAITRES,

Respectueuse reconnaissance pour leur précieux enseignement et leur inlassable exemple de dévouement.

A MON FRERE,

Mohammed HASSAM

Dont les encouragements et les sacrifices spontanés m'ont toujours accompagnés dans mes études.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon affection.

A MES PARENTS,

A MON EPOUSE,

A MES FRERES ET SOEURS,

A Madame J.A. LOVINK - ZISP,

En témoignage de ma profonde affection.

CONTRIBUTION au CONTROLE de l'ACIDOSE

et UTILISATION du SANG A.C.D.

en CHIRURGIE à COEUR OUVERT.

PLAN d'ETUDE

I. INTRODUCTION.

A/ Les problèmes de l'équilibre acide base.

B/ Méthodes de mesure.

C/ Méthodes de correction.

II. LES MODIFICATIONS de l'AQUILIBRE ACIDE BASE en CHIRURGIE CARDIAQUE (Acidose métabolique).

III. CORRECTION de l'ACIDOSE en CHIRURGIE CARDIAQUE.

A/ Utilisation du Bicarbonate.

B/ Utilisation du THAM.

a/ Méthode qualitative (Utilisation de doses standardisées)

b/ Méthode quantitative.

IV. L'UTILISATION du SANG A.C.D. neutralisé avec le THAM en CHIRURGIE CARDIAQUE.

V. Le SAIGNEMENT POST-OPERATOIRE.

Contribution au Contrôle de l'acidose et utilisation du sang ACD en Chirurgie à coeur ouvert

I. Introduction.

A/ Les problèmes de l'équilibre Acido Base.

Les problèmes de l'équilibre acido-basique ont fait l'objet d'une litterature assez riche. Les travaux des différents auteurs à ce sujet sont si nombreux, qu'il serait fastidieux de les citer tous. Dans l'analyse suivante, nous nous limiterons surtout à l'étude de l'acidose métabolique, observée en particulier en chirurgie à coeur ouvert avec circulation extra-corporelle (C.E.C.).

L'acidose est étudiée en fonction du pH, des bicarbonates, et de la pression partielle du CO^2 ou pCO^2. Il est cependant une autre valeur dont la présence constante en C.E.C. en fait un paramètre imporant : la lactacidémie. C'est un fait connu que la quantité d'acide lactique produit en C.E.C. par la glycolyse anaerobie augmente avec la durée de celle-ci. Elle est surtout marquée après des périodes de perfusion extra-corporelle excédant une heure. Elle se manifeste par l'élévation des ions H^+, dont elle est directement proportionnelle. Il est nécessaire de connaître les valeurs de la pCO^2, des bicarbonates (HCO^{3-}) et du pH afin d'évaluer l'équilibre acido-basique du malade. Nous savons que la concentration des ions H^+ est inversement proportionnelle à celle du pH. Si l'on exprime la concentration des ions H^+ en mEq/L, on aurait les valeurs suivantes de pH (55) :

pH	Concentration en H^+ (mEq/L)
7,8	0,000019
7,4	0,000039
7,1	0,000079
7,0	0,00010
6,9	0,00013
6,0	0,0010
5,0	0,010
4,5	0,032
4,0	0,10
3,0	1.0
2,0	10,0
1,2	63,0

.../...

Ainsi une solution de pH 7,1 contient à peu près 2 fois plus d'ions H^+ qu'une solution de pH 7,4, alors que la différence en pH n'est que de 3/10èmes d'unité. De faibles chutes de pH se manifestent par des élévations relativement plus importantes en ions H^+, et de légers changements de pH s'accompagnent déjà d'une acidose assez marquée. Ceci correspond naturellement, au pH extra-cellulaire, c'est-à-dire, à celui du plasma, bien que ce dernier dépende dans une certaine mesure des fonctions des cellules rouges, car nous savons que ces cellules contribuent à la "capacité-tampon" du sang entier. Le pH normal du sang artériel se situerait entre 7,38 et 7,43 d'après Moore (55) Davenport (21) donne les valeurs suivantes, comme limites de la normale pour les HCO^{3-} et la pCO^2 :

HCO^{3-} : 23 à 28 mM/L

pCO^2 : 35 à 48 mmHg.

Le pH intra-cellulaire serait plus acide que celui du milieu extra-cellulaire. Il y aurait une différence de 0,5 à 0,7 entre les deux pH. L'acidose extra-cellulaire telle qu'on la connait en C.E.C. ne serait qu'un reflet des changements acido-basiques intra-cellulaires. C'est ainsi que Moore (57), pense que l'acidose hypoxique aiguë, commence d'abord dans le milieu intra-cellulaire. Notre évaluation de l'équilibre acido-basique sera toute différente lorsqu'on saura mieux interpréter ce qui se passe à l'échelle intra-cellulaire. Ainsi l'on voit que la constance du milieu intérieur, telle qu'elle a été énoncée par Claude Bernard, condition essentielle, pour le maintien de la vie, est de mieux en mieux connue à travers les réactions biochimiques, de cette machine merveilleuse et compliquée que représente le corps humain.

Dès l'apparition d'une acidose le corps mobilise ses forces de défense constituées par les systèmes tampons. Nous définirons un produit tampon comme une substance chimique capable de prendre un ion H^+ sans modifier le pH. Le sang constitue un élément tampon principal dans la lutte contre cette acidose. L'hémoglobine et les bicarbonates

.../...

en sont les éléments essentiels. Cependant, le sang ne représente que le cinquième de la capacité tampon du corps. L'équilibre acido-basique est également réglé par la ventilation pulmonaire et la fonction rénale. La capacité ventilatoire des poumons joue un rôle important dans l'élimination du CO^2 du sang. Elle contribue également à l'élimination des ions H^+ par l'intermédiaire de la molécule d'eau. Au fur et à mesure que ceci s'accomplit, des quantités croissantes de CO^2 et d'eau sont formées à partir de l'acide carbonique selon l'équation suivante :

$$CO^3H^2 \rightleftharpoons CO^2 + H^2O$$

Enfin signalons le rôle joué par les reins. La fonction d'excrétion des ions H^+ par le rein est assez complexe. Elle nécessite naturellement un certain volume urinaire, pour l'élimination acide, et dépend avant tout des fonctions tubulaire et glomérulaire. C'est ainsi qu'en présence d'une réabsorption d'eau maximum dans la partie distale du tubule créant une déshydratation, ou en présence d'une diminution du taux de filtration glomérulaire, le système acido-basique est perturbé car il n'y a pas suffisamment d'urine sécrétée pour éliminer les ions H^+ formés : l'acidose apparait donc. La quantité normale d'excrétion urinaire des acides par jour équivaut à environ 15 à 70 mEq d'acidité titrable plus 60 à 80 mEq sous forme d'ammonium. Dans l'acidose cettevaleur peut atteindre 700 mEq. par jour, 75 % des ions H^+ étant transportés par NH^4. Le rein épargne les bases de l'organisme dans l'élimination des acides par trois mécanismes.

a/ Les tubes rénaux ont le pouvoir de synthétiser l'ion ammonium, qui vient se substituer aux ions Na^+ et K^+ du filtrat glomérulaire. Le sodium et le potassium sont réabsorbés par les tubes et restent dans l'organisme.

b/ Les tubes rénaux transforment le filtrat glomérulaire légèrement alcalin en urine acide, ce qui permet l'élimination sous forme libre des acides faibles (acides phosphorique, urique, citrique, bêta-hydroxy-butyrique).

.../...

c/ Les phosphates de soude peuvent être éliminés sous forme monosodique plutôt que trisodique. Inversement, en cas d'excès d'alcalins le rein élimine une urine alcaline qui contient des bases fixes sous forme de bicarbonate ou de phosphates alcalins ; la production d'ion ammonium est alors réduite ou supprimée. Ce bref rappel du maintien de l'équilibre acido-basique du corps, nous montre le rôle important joué par les fonctions pulmonaire et rénale, en plus des systèmes tampons du corps. L'un des éléments essentiels de ces derniers est constitué par les bicarbonates, dont la quantité est inversement proportionnelle à celle des ions H^+ du plasma, si les changements dûs aux différences ventilatoires sont compensés. Cette acidose s'accompagne en général d'une élévation des ions K^+. C'est ainsi que Burnell et col. (16) ont démontré que l'élévation du K^+ sanguin est habituellement associée à une baisse du pH. Ce phénomène s'observe également dans l'acidose respiratoire comme le décrit Scribner et col. (77). Cette élévation des ions K^+, dans le plasma en présence d'une acidose, peut s'expliquer par les échanges ioniques entre le K^+ intra-cellulaire et le Na^+ et l'H^+ extra-cellulaire. De la même façon, l'on pourrait expliquer l'existence d'une hypokaliémie en présence d'une alcalose métabolique par un échange d'électrolytes autre les milieux extra et intracellulaires du corps.

B/ Méthodes de Mesure.

Pour l'évaluation des troubles métaboliques, Van Slyke et Cullen ont déjà proposé il y a bien longtemps (1917), d'utiliser la concentration en bicarbonate (ou contenu du CO^2). Malheureusement, l'interprétation clinique de ces mesures n'est pas sans problème. En effet la pCO^2 ne peut pas être considérée exclusivement comme un index de troubles respiratoires. Pour avoir alors une meilleure idée des troubles acido-basiques, une troisième valeur est utilisée : le pH. Les trois valeurs HCO^3, pCO^2 et pH groupées dans l'équation de Henderson, Hasselbach, associées au diagnostic clinique, constituent l'atout essentiel du clinicien.

.../...

Schwartz et Relman (78) ont récemment critiqué l'utilisation de la méthode d'Astrup et du normogramme de Siggaard-Andersen, pour l'évaluation des troubles acido-basiques. Ils recommandent en effet l'utilisation des méthodes classiques de détermination du pH et de la concentration en CO^2 total associée au jugement clinique. Il est à peine nécessaire d'insister, quelles que soient les méthodes analytiques utilisées, sur la valeur de l'examen clinique pour évaluer les changements dans l'équilibre acido-basique. Astrup (1) a comparé les résultats de 50 analyses obtenues par les méthodes classiques et par sa "triple méthode de pH" ; il a observé une identité de concentration en CO^2 total. (différence moyenne : 0,1 mML/, S.E. $\pm$ 0,1). Dans notre laboratoire en même tamps que les séries d'expériences décrites ici, un certain nombre d'échantillons de sang ont été analysés par la méthode d'Astrup ainsi que par les méthodes classiques. Les résultats obtenus concordaient (différence moyenne : 2,2 mmHg pCO^2 :1,0mEq/L,HCO^{3-}). Le pH a été déterminé à l'aide du potentiomètre de Knick (modèle 35) et une électrode en microverre de Sanz. La concentration en CO^2 total du plasma a été mesurée manométriquement (35), et les pCO^2 et HCO^3- ont été calculés selon l'équation de Hendersen-Hasselbach :

$$pH = pK + \log \frac{HCO^3}{H2CO_3} \quad \text{et en utilisant le pK de 6,1}$$

$$pH = 6,10 + \log \frac{HCO3}{H2CO_3}$$

$$pH = 6,10 + \log \frac{HCO3}{.0301 pCO^2}$$

ou

$$HCO^3 = CO^2 \text{ total} - CO^2 \text{ dissous}$$

donc $$HCO^3 = CO^2 \text{ total} - 0,0301\ pCO^2$$

d'où $$pH = 6,1 + \log \frac{CO^2 \text{ total} - 0,0301\ pCO^2}{0,0301 pCO2}$$

.../...

Les modifications de l'E.A.β sont étudiées et corrigées en fonction du pH, de la pCO^2, et de la réserve alcaline (R.A.) Rappelons que la R.A. indique le volume de CO^2 fixé au bicarbonate dans 100 cc de plasma à 25° et à une pression de 760mmHg. Elle est exprimée habituellement en vol %. Ses valeurs normales varient entre 45 et 70 vol %, la moyenne étant de 60 vol. %. On peut ainsi exprimer les valeurs en mEq/L, en multipliant ce chiffre par 0.455 (valeur moyenne 27 mEq/L). La R.A. alcaline, aussi appelée "pouvoir de liaison en CO^2, ou encore CO^2 des bicarbonates", ne tient pas compte des bases liées aux chlorures, aux phosphates, aux protéines et à l'hémoglobine. Cette R.A. donnerait une image assez fidèle des bases totales de l'organisme. La triple méthode de pH d'Astrup en se basant sur la notion"d'excès de base", nous donne une idée plus exacte des troubles de l'E.A.B. et nous permet donc de les corriger de façon plus efficace. Elle est préférée dans notre laboratoire car pour la plupart des examens cliniques, c'est une méthode exacte, rapide et qui s'apprend assez facilement.

La quantité d'acides fixes ou de base (en mEq/L) présente dans le sang en plus de la quantité normale, est calculée par la "triple méthode de pH" d'Astrup (39), et du normogramme de Siggaard-Andersen (79). Cette quantité est exprimée en "excès de base" (base excess) et par conséquent porte un signe moins dans le cas d'une accumulation d'acides. Rappelons que contrairement à l'acide carbonique, l'accumulation d'acides fixes représente bien une acidose métabolique, car ceux-ci ne sont pas volatils et par conséquent ne sont pas élimés par voie pulmonaire (21). Examinons tout d'abord les notions d'excès de base et de "standard bicarbonate", telles qu'elles sont énoncées par Astrup. Le "standard bicarbonate" correspond à la concentration du plasma en bicarbonate, en équilibre avec une pCO^2 de 40mmHg à 38°C, avec une hémoglobine entièrement saturée. Les limites du "standard bicarbonate" varient entre 21 et 25 mEq/L de plasma (avec une moyenne normale de 23 mEq/L). Ainsi la concentration du "standard bicarbonate", a une pCO^2 normale et fixe de 40 mmHg, élimine l'influence de la respiration sur

.../...

la concentration en bicarbonate du plasma. Tout écart hors des taux normaux du S.B. représente par conséquent uniquement des changements métaboliques de l'équilibre acido-basique.

L'excès de base correspond à la quantité d'acide ou de base ajoutée par litre de sang. On peut calculer cet excès en multipliant la différence entre le S.B. trouvé et le S.B. normal par le facteur 1, 2. Ce facteur tient compte du fait que la capacité tampon des globules rouges est plus importante que celle du plasma. La correction exacte de cette valeur dépend de la concentration en hémoglobine de l'échantillon de sang. Cependant pour éviter de mesurer la concentration en hémoglobine, un normogramme a été construit qui permet de calculer directement l'excès de base à partir de la courbe pCO^2 - pH de l'échantillon sanguin. Certains auteurs (38), ont introduit dans les dernières années la notion de "lactate en excès". Celui-ci en effet serait dû uniquement au lactate produit par le métabolisme anaérobie. C'est un fait connu que pour assurer d'emblée une meilleure oxygénation l'hyperventilation préalable à la perfusion, s'accompagne d'une élévation du taux d'acide lactique. Cette élévation n'apparaissant pas pendant la perfusion ne doit pas être comprise dans la définition du "lactate en excès". Huckabee préconise la formule suivante pour le calcul de ce dernier :

$$XL = Ln-Lo) - (Pn-Po)\frac{Lo}{Po}$$

XL = lactate en excès,
Lo et Po = concentration en lactate et pyruvate dans le sang artériel au moment du prélèvement de l'échantillon initial,
Ln et Pn = concentration de ces métabolites à chaque prélèvement ultérieur.

C/ Méthodes de correction.

En général, en cas d'équilibre acide base (E.A.B) le pH sanguin varie peu, car l'organisme possède des mécanismes de protec-

.../...

tion qui tendent à empêcher toute augmentation dangereuse de l'acidité du milieu intérieur :

1/ L'organisme tend à substituer les acides forts (ou fortement ionisés) par des acides faibles (ou faiblement ionisés) qui fournissent moins d'ions H^+ et modifient très peu le pH.

2/ Les acides produits par le métabolisme sont éliminés, comme nous l'avions indiqué plus haut.

a/ par les poumons sous forme de CO^2,

b/ par les reins sous forme d'acides organiques et inorganiques.

On sait cependant que ces processus d'élimination ne sont pas instantanés. C'est alors qu'interviennent les substances tampons des liquides organiques et des tissus. Lorsque ces substances sont incapables de protéger l'organisme contre les variations trop importantes du pH, l'on fait appel alors aux solutions tampons sous forme de perfusion, telles que le bicarbonate et le lactate de sodium ($\frac{1}{6}$ M). Ils doivent maintenir, théoriquement, un rapport constant, entre les éléments de l'équation suivante :

$$\text{pH de } 7,35 = \frac{H_2\ CO^3}{BH\ CO^3} = \frac{1,35\ \text{mEq/L}}{27\ \text{mEq/L}} = \frac{1}{20}$$

Le bicarbonate de sodium et le lactate de sodium sont utilisés généralement en clinique quotidienne pour le tamponnement de l'acidose, c'est ainsi que l'on préconise des doses standard variant entre 6 à à 12 g/j. par voie buccale ou parentérale. Cette dose naturellement ne représente qu'un ordre de grandeur et peut être modifiée selon le cas. Le bicarbonate de Na à 1,5 % (1 g de bicarbonate correspond à 12 mEq ou 1,33 g de lactate) est généralement utilisé. Le citrate de sodium per os ou le lactate de sodium peuvent être également emplyés pour administrer le sodium sans acide fixe correspondant, les acides lactique et citrique étant assez rapidement détruits dans l'organisme.

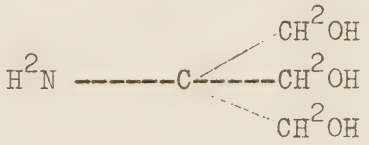
.../...

D'autre part, quand la secrétion urinaire est tarie, l'administration de bicarbonate de soude, ne peut élever la R.A, qu'au prix d'une augmentation de la teneur en sodium des tumeurs, ce qui expose à des accidents de surcharge.

Les expériences des dernières années ont mis en relief d'autres "produits tampons" connus sous le nom d'amines-tampons. Parmi celles-ci le THAM a fait l'objet d'investigations assez poussées. La première application clinique du THAM fut faite aux Etats-Unis par G.G. NAHAS. Dans l'étude actuelle, le THAM a été utilisé pour le tamponnement du sang ACD qui a servi d'élément de perfusion. Avant d'étudier les résultats de ces expériences, nous allons d'abord rappeler les propriétés physico-chimiques de cette amine-tampon.

Ce produit a été mentionné pour la première fois par PILOTY et RUFF (72). En 1946 il a été proposé par GOMORI (31), pour le contrôle du pH entre les valeurs de 6.5 et 9.7. Ses propriétés physico-chimiques ont été bien étudiées par BATES (4-5-6). Au pH de 7,40 une fraction importante de THAM (30 %) n'est pas ionisée. C'est une base faible, assez stable, au poids moléculaire de 121, qui, en solution 0.3 Mol., contient 36 gm/L et de ce fait est iso-osmolaire avec le plasma.

Sa formule chimique est la suivante :



Il a été utilisé de façon extensive <u>in vitro</u> et aussi <u>in vivo.</u> NAHAS (58) avait bien montré l'action du THAM dans la correction de l'acidose hypercapnique survenant en "apnée oxygnée". En même temps que le pH artériel était maintenu constant, malgré la rétention marquée de CO^2, les effets dangereux de cette acidose tels que : hypertension intra-cranienne, hypertension systémique suivie de collapsus circu-

.../...

latoire, bradycardie et élévation des catecholamines du plasma, étaient supprimés -63). C'est ainsi qu'en présence d'un acide, cet "accepteur de proton" donne la réaction suivante :

$$(CH^2OH)_3\ C\text{-}NH^2 + HA \rightleftharpoons (CH^2OH)_3\ C\text{-}NH^{3+} + A^-$$

Il s'est montré également efficace dans le traitement de l'acidose transfusionnelle, après perfusion d'acide lactique, (64). De même, il a été utilisé avec succès dans les transfusions massives de sang ACD. Les expériences de NAHAS, montrent que, parmi 17 chiens saignés massivement et transfusés au sang ACD, 15 succombèrent. Parcontre, parmi 16 chiens saignés de la même façon et transfusés avec du sang + THAM, 14 survécurent.

La suppression par le THAM de l'action du système sympatho-surrénal en apnée oxygénée est bien connue, (65-59). De même l'oligurie marquée de l'apnée oxygénée et du choc hémorragique, est suivie d'une diurèse satisfaisante après l'addition de THAM (63-32). Cette dernière fonction a été particulièrement étudiée par certains investigateurs, qui pensent que le THAM aurait, en plus de son action diurétique osmotique, une action directe sur la cellule du tubule rénal, (75-76). De même son action hypoglycémiante a fait l'objet de nombreuses publications. Nous citerons à ce sujet les travaux de TARAIL et col. (83), de NAHAS et col. (60). BENNETT et TARAIL ont conclu que le THAM stimulerait la sécrétion insulinique mais aussi faciliterait l'action de l'insuline elle-même.

PEIRCE utilisa le THAM pour corriger l'acidose mixte sévère survenant chez le chien soumis à une C.E.C. avec un débit de sang faible : 30 ml/Kg/min. (71). BENICHOUX et col. (8) l'ont également utilisé de façon satisfaisante dans le traitement de l'acidose métabolique produite par l'occlusion de la portion thoracique de la veine cave inférieure. C'est ainsi que dans leurs expériences, l'occlusion sus-diaphragmatique de la veine cave inférieure chez le chien n'est pas compatible avec la vie si elle dépasse 30min. L'addition de THAM

.../...

au moment du clampage, rétablit l'équilibre acido-basique et permet au chien de supporter un clampage de la veine cave inférieure largement supérieure à 30 min.

DARBY et col. (85) l'ont utilisé pour étudier les modifications de la force contractile du ventricule du chien soumis à l'acidose métabolique, après C.E.C. à faible débit. L'addition du THAM s'accompagne d'une augmentation de la force contractile du ventricule. D'autre part, la réponse inotropique du coeur est augmentée après injection de levarterenol (Levophed) aboutissant ainsi à un meilleur débit cardiaque. En effet comme l'ont démontré CLOWES et col. (19) l'acidose survenant pendant l'hypoxie, s'accompagne d'une diminution du débit cardiaque.

CLARK (17) recommande l'utilisation du THAM dans l'arrêt cardiaque clinique pour faciliter la défibrillation, corriger l'acidose et aider l'action des vasoconstricteurs. C'est ainsi que des chiens soumis à une fibrillation ventriculaire par courant électrique de 10 volts pendant 3 min., étaient traités à la fin de cette période par massage cardiaque et défibrillation électrique. Une série de chiens reçoit en même temps du ClNa, tandis que d'autres chiens reçoivent du THAM. Il constate alors que l'addition du THAM facilite la défibrillation. Il préconise l'utilisation du THAM dans "l'arrêt cardiaque accidentel" où il agirait en neutralisant l'acidose metabolique due à la "dette en oxygène", mais aussi en potentialisant l'action de l'adrénaline sur le myocarde. C'est ainsi que BENICHOUX et col., (43) recommandent pour le traitement de l'arrêt cardiaque, en même temps que les méthodes de réanimation habituelles, l'addition du THAM I-V à raison d'un ml/Kg/min.

THROWER et col (43), recommandent également l'utilisation du THAM dans l'arrêt cardiaque. Ils citent les cas de 15 moribonds, qui présentent un arrêt cardiaque du à des causes variées, soumis

.../...

sans succès aux procédés courants de réanimation. Par contre l'injection de THAM 0.3 Mol. dans le ventricule gauche et son administration I.V., favorise la reprise cardiaque dans tous les cas.

BAUE et col. (7) ont conduit une série d'expériences sur les coeurs isolés de 3 groupes de chiens. Chez le 1er groupe, le coeur était perfusé au sang frais hépariné. Les 2ème et 3ème groupe le sont respectivement avec du sang ACD et du sang ACD+THAM. Chez les premiers le pH artériel moyen est de 7,35 et les fonctions cardio-vasculaires sont maintenues dans les limites de la normale. Chez les seconds le pH diminue progressivement, atteignant les valeurs de 7,1 et de 7,0 avec diminution de la force des contractions ventriculaires et arrêt cardiaque dans la plupart des cas quand le pH atteint des valeurs au-dessous de 7,0 ainsi qu'il a été démontré par HOWLAND et col. (37). Enfin dans le 3ème groupe, le maintien du pH artériel s'accompagne de contractions ventriculaires normales. Cet auteur préconise aussi l'utilisation du Ca^{++} aux taux de 0,5 gm de Cl^2Ca et une quantité de THAM (0,2 à 0,3 mol.) équivalente à la quantité de solution ACD utilisée dans un flacon de 500 cc.

L'administration du THAM a cependant ses limites. En effet son action dépressive sur la respiration est bien connue (61). Rappelons que les changements du pH affectent à la fois les chemorecepteurs et les centres respiratoires (16). C'est ainsi qu'à un pH inférieur à 7,41 la respiration est stimulée et au pH de 7,20 la ventilation pulmonaire est quadruplée. Si le pH s'élève au-dessus de 7,41 la ventilation pulmonaire est diminuée et au pH de 7,50 elle est réduite à la moitié de sa valeur normale environ. La respiration est également influencée par les modifications de la pCO^2. L'élévation de la pCO^2 favorise la stimulation de la respiration ; son abaissement au contraire la réduit. NAHAS et col., pensent que l'action principale du THAM sur la respiration se ferait par l'intermédiaire de la fonction non-ionisée du THAM, cependant l'action respiratoire dépressive duTHAM

.../...

ne présente naturellement aucun danger en ventilation contrôlée.

Enfin signalons l'action du THAM sur le K^+ plasmatique. En effet l'administration du THAM s'accompagne souvent d'hyperkaliémie ; d'où la necessité de contrôler fréquemment les taux de K^+ et si besoin est, en plus des déterminations chimiques faire des E.C.G. C'est un phénomène assez mystérieux, qui pourrait peut être s'expliquer par l'action intra-cellulaire du THAM non ionisé, favorisant une fuite du K^+ vers le milieu extra-cellulaire.

En ce qui concerne la toxicité de ce produit, rappelons qu'il n'est pas toxique. Des doses importantes doivent être administrées pour obtenir des complications. Il faudrait des taux de 8,8mM/Kg pendant une période d'une heure au moins, pour avoir des réactions telles que : hypoglycémie transitoire mais sévère, bradypnée, vomissements, hypotension. Son élimination rénale relativement rapide en fait un produit assez maniable en clinique.

BROWN et col. (14) administrant du THAM 0.3 Mol, I.V. à des jeunes gens sains, pendant 30 à 60 mn. constatent une élimination urinaire de 20 %, une heure après l'injection et 60 % en 24 h.

Enfin son action tampon intra-cellulaire en fait un élément particulièrement intéressant dans le traitement de l'acidose. Les expériences de LIGOU et NAHAS (44) ont montré que le THAM se distribue dans un volume plus large que l'espace extra-cellulaire. Ceci a été confirmé par HOLMDAHL et NAHAS (36). Son action intra-cellulaire en fait un produit tout indiqué dans les cas d'acidose aigue. Ceci pourrait expliquer son utilisation avec succès dans le traitement du choc hémorragique, chez le chien, en association avec la transfusion, tel qu'il a été démontré par HASSAM et col. (32).

.../...

Chapitre I

LES MODIFICATIONS de l'EQUILIBRE ACIDE BASE en CHIRURGIE CARDIAQUE

Essayons maintenant d'analyser ce problème si commun à la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, celui de l'acidose métabolique. Celle-ci, comme on peut s'en douter, a fait l'objet de recherches assez poussées dans différents domaines. C'est ainsi que BJORK (12) a noté l'apparition d'une acidose métabolique chez des animaux soumis à une perfusion cérébrale. L'avènement de la chirurgie cardiaque a poussé beaucoup d'investigateurs à s'orienter vers ce problème d'acidose, surtout dans la dernière décade.

Certains auteurs ont tout d'abord pensé que le système coeur-poumon artificiel lui-même était responsable des modifications de l'équilibre acido-basique. Une série d'expériences a été faite pour prouver que la "machine" n'y est pour rien. On s'est alors tourné vers d'autres explications. L'hypoprotéinémie et la contamination bactérienne, ont été suggérées. (22-81). Ces 2 raisons ont naturellement succombé devant des recherches multiples. C'est alors que la quantité de sang perfusé par minute a été rendue responsable de cette acidose. Ceci ouvre un nouveau champ d'investigations, qui s'avère assez fructueux pour l'avenir de cette chirurgie et lui donne un nouvel essor.

KIRKLIN et col. (40) ont remarqué que de faibles débits de sang en C.E.C. s'accompagnaient d'une diminution progressive du pH, alors que le pH se maintient relativement stable avec des débits élevés. C'est ainsi que 7 chiens soumis à de faibles débits de perfusion (25-50cc/Kg/min) succombent tous dans l'espace de 12 h. Par contre parmi les 10 chiens soumis à des débits élevés (70-80cc./Kg/min). 2 seulement succombent dans l'espace de 72 h. MENDELSOHN (51) et CLOWES (18-19) ont étudié cette acidose dans leurs expériences et ont constaté une chute du pH et de la base tampon du sang circulant, pendant la perfusion à faible débit sanguin et l'ont qualifié d'acidose dûe à la "stase circulatoire". Du fait que cette acidose est liée à une insuffisance de perfusion, donc à un défaut d'oxygénation, elle fut appelée par d'autres (56) "acidose hypoxique". Elle s'observe naturellement

.../...

non seulement dans les conditions de perfusion à faible débit, mais aussi dans d'autres conditions telles que dans le choc de la période finale dans les extrémités des membres avec blessure artérielle, dans le rein après clampage prolongé de ses vaisseaux, etc... KINMOUTH ne croit pas à l'hypoxie par hypoperfusion non plus qu'à l'effet de la déviation vers la gauche de la courbe de dissociation ou à celle du shuntage vasculaire avec exclusions territoriales, mais beaucoup à l'action traumatique de la C.E.C. sur les éléments figurés du sang principalement les plaquettes qui libèrent ainsi des facteurs acidogènes telle que la sérotonine ou peut être du fait que la C.E.C. entraîne la libération d'adrénaline. Il ne semble pas que d'autres travaux aient confirmé cette assertion.

DENNIS (23) après avoir étudié cette acidose déclare que les changements de l'équilibre acido-basique sont dus essentiellement aux variations de la quantité du CO^2 sanguin, donc de la pCO^2, car celle-ci est directemnt proportionnelle à la quantité d'acide carbonique dissous dans le sang. L'augmentation des valeurs de l'acide lactique dans des conditions d'acidose est un fait assez connu. Cette corrélation a donc été étudiée dans le domaine particulier de la chirurgie à coeur ouvert. Après de multiples expériences il a été constaté que la concentration en acide lactique du sang était directement proportionnelle au degré d'acidose métabolique et inversement proportionnelle au taux du débit sanguin, comme l'ont remarqué LITWIN et col. (46). Une valeur supplémentaire s'ajoute donc à celle de la baisse du pH dans l'acidose, celle de l'élévation des métabolites acides du sang, parmi lesquels on trouve les sulfates, les phosphates, les acides pyruvique et citrique et surtout l'acide lactique.

Nous savons que dans les conditions de circulation extracorporelle, les tissus sont le siège d'une glycolyse anaérobie assez active (18-19). Celle-ci se manifeste, par l'élévation du taux d'acide

.../...

lactique. L'accumulation de cet acide dépend de la durée de perfusion. En effet des expériences précédentes (46-19) ont prouvé que la quantité d'acide lactique augmente avec des C.E.C. excédant une heure. D'autre part elle est également fonction, dans une certaine mesure, du système cardio-vasculaire du sujet. C'est ainsi qu'en général, elle s'élève plus rapidement et reste élevée plus longtemps chez les patients avec insuffisance cardiaque que chez les sujets sains, soumis au même exercise. Ceci peut s'expliquer chez les premiers, par leur débit cardiaque déficient entrainant une mauvaise perfusion tissulaire, avec comme corollaire une oxygénation insuffisante et par conséquent stimulation du métabolisme anaérobie. D'autre part, l'association d'un certain degré de stase circulatoire contribue également à ces réactions biochimiques.

Le problème de l'acidose en C.E.C. s'est encore compliqué par l'utilisation de l'hypothermie. Dans ces dernières années* de l'hypothermie modérée (28 à 32° C) et de l'hypothermie profonde, combinée à la C.E.C. devient de plus en plus courante. Le problème de l'acidose se présente alors sous un aspect différent. En même temps qu'elle diminue les besoins en oxygène des tissus, l'hypothermie crée des problèmes qui pourraient compliquer ceux déjà existant. Dans l'évaluation de l'acidose, nous pouvons dire qu'elle dépend de plusieurs facteurs parmi lesquels nous pouvons citer :

1/ La rapidité et la profondeur du refroidissement.

2/ La présence d'un gradient de température assez élevé entre la masse musculaire et les régions plus vascularisées.

3/ Le développement d'une dette en O^2, exagérée naturellement par des périodes d'arrêt cardiaque.

4/ La cessation temporaire du métabolisme des lactates, dûe en particulier à l'inhibition de l'activité hépato-cellulaire à des températures inférieures à 30°C.

Les expériences de BERNHARD et col. (9) montrent bien la pré-

.../...

* l'utilisation

servation du glucose et du lactate intra-cellulaire pendant une période d'hypoxie hépatique de 60 mn. Cette altération de la physiologie hépatique permet d'expliquer le délai d'élimination du lactate (par oxydation et conversion en glucose) jusqu'à la période de réchauffement (37°) et immédiatement après cette période. L'on comprend que cette période peut être dangereuse d'une part par la diminution du debit cardiaque ; d'autre part du fait du retour à la normale de la circulation qui libère l'acide lactique accumulé progressivement pendant la perfusion, et dont la production continue, même après la fin de celle-ci, ainsi qu'il a été démontré par les expériences de [illegible] et col. (10). La consommation d'O^2 par les tissus est fonction entre autres, de la température et du débit cardiaque. Des expériences faites par certains auteurs (11), sur des animaux, soumis à la C.E.C. et l'hypothermie donnent les chiffres suivants :

à 30°C. : diminution de 40 % de la valeur de consommation d'O^2 à 37°C.
à 20°C. : diminution de 64 %
à 10°C. : diminution de 84 %.

D'autre part, la consommation d'O^2 est également fonction du degré de vascularisation d'un organe. En effet pendant la période de refroidissement, une certaine différence de température s'établit entre les organes du corps tels que le foie, le coeur, les poumons, les reins et la masse musculaire. A cause de la vascularisation relativement faible de la masse musculaire, la température s'y abaisse plus lentement que pour les organes vitaux, mieux vascularisés. D'autre part le débit étant moindre, l'oxygénation le sera également, d'où la création d'une dette en oxygène, avec accumulation d'acide lactique plus grande dans la masse musculaire, plus chaude. Les expériences de YEH (88) sont intéressantes à ce sujet. Il constate en effet, sur des animaux soumis à la C.E.C. et hypothermie, et en étudiant les températures du corps sélectivement, que la différence de refroidissement et de

.../...

réchauffement entre certains organes et la masse musculaire, contribue aussi à la création de l'acidose métabolique. Ainsi quand on pense que la masse musculaire constitue à peu près 50 % du poids du corps, l'on comprend l'importance de ce fait.

L'utilisation de l'hémodilution en C.E.C. en diminuant la capacité tampon du sang augmente les dangers de l'hémodilution. Parmi les problèmes posés par la C.E.C., celui de l'hémodilution a souvent préoccupé le chirurgien cardiaque. Dans les conditions de faible débit de sang, des changements de viscosité apparaissent. Le sang devenant plus visqueux, il se manifeste une tendance à la création d'aggregat, de cellules rouges en particulier ("blood sludging") et la micro-thrombose est fréquente. Le "shear stress" ou friction moléculaire augmente avec la viscosité. Il en est de même du "shear rate" ou degré de cette friction. Aussi afin de lutter contre une augmentation de cette viscosité et de favoriser l'hémodilution, certaines solutions ont été proposées et en particulier le glucose à 5 % et le Dextran à poids moléculaire bas.

ZUHDI (90) et DE WALL (25), utilisant un système coeur-poumon avec un oxygénateur hélicoidal, préconisent l'utilisation du dextrose à 5 %. Le patient est transfusé avec du sang ACD en fonction de son degré d'hypotension. Une pareille dilution des milieux liquidiens du corps, associée à une transfusion de sang acide, diminue la capacité-tampon du corps. Cette pratique n'est pas à recommander chez les malades graves perfusés pendant plus d'une heure.

Certains auteurs se sont tournés vers le Dextran à poids moléculaire bas (28). Les chercheurs suédois en particulier ont fait beaucoup de travaux dans ce domaine. Le produit connu sous le nom de Dextran à basse viscosité est également utilisé sous le nom de "Rheomacrodex". Il a un poids moléculaire de 40.000. Il s'élimine facilement par le rein. En effet 75 % de ce produit se retrouve dans les urines 90 mn. après l'injection, en présence d'une fonction rénale si faible soit

.../...

elle. Certains le considèrent comme un élément de perfusion adéquat pour la C.E.C. (57). Les expériences de LeFG et col. (47) en chirurgie extra-corporelle avec l'utilisation du Dextran à poids moléculaire bas, donne les resultats suivants :

- Il empêche la formation intra-vasculaire d'aggregat de cellules rouges.
- Améliore le débit cardiaque.
- Empêche la détérioration morphologique de certains parenchymes. On a parfois imputé au Dextran l'association d'une acidose métabolique transitoire. Nous pensons que ceci peut s'expliquer de la façon suivante :

Dans les conditions d'utilisation de ce produit (choc, brûlures étendues, C.E.C.) il y a déjà une accumulation de métabolites acides, donc une augmentation des ions H^+ avec baisse du pH. L'administration du Dextran, en améliorant la circulation, fait "sortir" ces acides grâce à un meilleur débit circulatoire d'où l'augmentation du taux d'acides circulant et l'idée d'une acidose transitoire. Cependant certaines complications ont été attribuées au Dextran et en particulier une tendance au saignement. En effet, GIRLIN a constaté une chute temporaire des thrombocytes et une augmentation du temps de saignement.

Chapitre III

CORRECTION de l'ACIDOSE

en

CHIRURGIE CARDIAQUE

A/ Utilisation du Bicarbonate.

Nous avons déjà mentionné plus haut l'utilisation de produits-tampons tels que le lactate de sodium (1/6 L) et le bicarbonate de sodium dans le traitement de l'acidose. L'apparition d'une acidose métabolique au cours de la C.E.C., a élargi le champ d'action du bicarbonate qui s'est vu ainsi employé en chirurgie cardiaque. Ses critères d'utilisation sont basés sur le pH et les taux de R.A. en particulier. C'est un produit sûr, accepté de façon universelle en thérapeutique quotidienne. Nous savons que le pH dépend du rapport :

$$\frac{\text{Acide carbonique}}{\text{Bicarbonate}} = \frac{(H^+)\ (HCO^{3-})}{(B^+)\ (HCO^{3-})} = \frac{1{,}35\ \text{mEq/L}}{27\ \text{mEq/L}} = \frac{1}{20}$$

Ainsi l'on voit que l'augmentation des bicarbonates dans le liquide extra-cellulaire, tendant à rétablir le rapport normal de 1/20, constitue un moyen efficace pour combattre l'acidose métabolique. Cependant le bicarbonate, administré sous forme de perfusion est donné de façon plus ou moins empirique. Les résultats de son action en sont jugés par des examens fréquents de pH et de R.A. D'autre part c'est un fait connu que le bicarbo-nate diffuse et s'élimine assez lentement. Il semble agir uniquement dans le milieu extra-cellulaire. Dans un certain nombre de publications des "doses standard" ont été mentionnées telles que : une ampoule de 50 ml de $NaHCO^3$ (3.2 g ou 44 mEq). S'il était nécessaire cette même dose était rejetée. Il y avait également une tendance à traiter l'acidose à la fin de l'acte chirurgical, quand l'accumulation d'acides a atteint des proportions importantes (42). Certains chirurgiens se sont orientés vers d'autres produits tampons et en particulier les amines-tampons tellesque le Tham.

B/ Utilisation du Tham.

a/ Méthode qualitative.

Après l'expérimentation animale, l'utilisation du Tham s'est étendue à la clinique humaine. MOORE (53) et THOMPSON (84) l'ont utilisé avec succès pour le contrôle de l'acidose métabolique apparaissant en C.E.C. prolongée. MOORE l'a administré avec du sang frais hépariné à des malades soumis à la C.E.C. avec l'hypothermie. Les sujets reçoivent des doses de Tham variant entre 75 et 150 mg/Kg (54) avec des durées de perfusion de 82 à 172 mn. Ses résultats montrent un maintien du pH artériel et du CO^2 avec un équilibre acido-basique essentiellement normal, 6 h. après l'acte chirurgical. L'administration du Tham, même à dose concentrée (1.5 Mol) ne s'est accompagnée d'aucune compli-

.../...

cation. Dans une autre série d'expériences, 19 malades placés dans les mêmes conditions ont développé une acidose métabolique assez sévère. L'adjonction du Tham vers la fin de la perfusion à la dose suivante :

$$150 \text{ mg} \times \text{poids du corps} \times \frac{\text{Volume de sang total}}{\text{Volume sanguin du malade.}}$$

retablit un équilibre acido-basique normal. Nous avons mentionné plus haut l'utilisation du Tham, par certains auteurs, en solution hypertonique (0.6 à 1.5 Mol.) De telles solutions peuvent créer des échanges rapides en liquides et électrolytes des milieux intra-cellulaires vers les milieux extra-cellulaires, avec augmentation de la fragilité des cellules rouges et apparition de lésions rénales (13-27). Il est par conséquent preferable d'utiliser des solutions iso-osmolaires de Tham (0.3 Mol), qui du fait de l'élimination rapide par le rein ne constitue pas une surcharge liquidienne. De plus si l'acidose est corrigée au fur et à mesure de son apparition, le volume liquidien administré est relativement petit (1 à 3 ml/Kg). D'autre part, la présence de ventilation contrôlée élimine le risque de dépression respiratoire par le Tham et encourage donc à corriger l'acidose dès son apparition.

Des experiences récentes faites par MOORE (52) montrent que la survie des cellules rouges et des plaquettes n'est pas modifiée par l'addition de Tham à 37°C. NAHAS et col. ont déjà montré ce fait antérieurement.

Parmi les raisons essentielles ayant poussé ces différents auteurs à utiliser le Tham et non pas les autres systèmes tampons, tels que bicarbonate et lactate de sodium, l'on peut dire que ces dernières substances :

1/ Sont principalement des tampons extra-cellulaires,
2/ Elles diffusent et s'éliminent lentement
3/ Elles nécessitent une ventilation pulmonaire assez ef-

.../...

ficace pour avoir une action maxima.

4/ Elles sont la source d'ions sodium indésirables.

Le Tham au contraire, ne constitue pas une surcharge sodée diffuse et s'élimine rapidement, il semble agir aussi bien dans les milieux extra-cellulaire, qu'intra-cellulaire.

Ce sont là certainement des avantages non négligeables, et qui favoriseront de plus en plus l'utilisation du Tham dans les cas d'acidose métabolique telle qu'on la voit en chirurgie cardiaque.

Depuis fin 1961, l'équipe de chirurgie cardio-vasculaire de l'Hôpital Broussais à Paris, dirigée par MM. les Professeurs G. d'ALLAINES et Ch. DUBOST, utilisent le Tham dans la grande majorité des cas de C.E.C. Leur expérience dans ce domaine particulier de la chirurgie est fort connue, car l'on compte jusqu'à ce jour plus de 1.000 C.E.C. pratiquées à l'Hôpital Broussais.

Leurs indications d'utilisation du Tham sont fonction de :

a/ La durée de la C.E.C.

b/ L'utilisation du glucose à 5 % dans le coeur-poumon artificiel (CPA).

c/ La condition clinique du malade.

d/ Les facteurs bio-chimiques de l'équilibre acido-basique.

En général, le Tham est utilisé à la période de réchauffement ou vers la fin de la C.E.C. en normothermie, lors des périodes de perfusions supérieures à une heure. Pour des perfusions courtes, type C.I.A. ou C.I.V., le glucose à 5 % a été utilisé associé au Tham pratiquement dans tous les cas.

L'état clinique du malade intervient également dans l'utilisation du Tham. En effet l'existence d'une malformation cyanogène, donc

.../...

d'une acidose pre-opératoire, constitue une indication supplémentaire d'emploi du Tham.

Des prélèvements réguliers de sang sont faits :

a/ au début de l'opération.
b/ au début et à la fin de la C.E.C.
c/ à la fin de l'opération.
d/ enfin en salle de réanimation à plusieurs reprises.

On y étudie le pH, le taux de R.A. (réserve alcaline), de la pCO^2, d'acide lactique, de la saturation en oxygène et de l'hematocrite. Les déterminations chimiques se font selon la micro-méthode d'ASTRUP, qui là encore s'avère pratique (dosage en mEq), exacte et facile. Le Tham est utilisé sous forme iso-osmolaire (0.3 M = 36 G/L) en perfusion continue, d'abord dans le C.P.A. pendant la C.E.C. et ensuite directement par voie intra-veineuse, après la C.E.C. L'administration en est poursuivie en salle de réanimation jusqu'au retour d'un équilibre acide base normal. Si lors de prélèvements sanguins ultérieurs, il existe une chute de pH, le Tham est alors reperfusé jusqu'à restauration d'un pH normal. Nous avons ainsi pu constater que le Tham a été utilisé de façon satisfaisante dans 450 cas de C.E.C. à l'Hôpital Broussais. La durée de celle-ci est de 15 à 210 mn. et l'âge des malades varie de 5 à 68 ans. Au XII ème Congrès Français d'Anesthésiologie, (91) on apprend que le Tham a été employé de façon systématique dans les arrêts circulatoires avec hypothermie profonde à l'Hôpital Broussais. Les arrêts cardiaques s'échelonnent entre 6 et 80 mn. Autant que l'on puisse dire, aucune complication imputable au Tham n'a été observée.

B/ Méthode quantitative.

Ainsi l'on voit que le tamponnement de l'acidose par le Tham, au cours de la C.E.C. devient de plus en plus fréquent, ceci se fait cependant d'une manière qualitative. Certes des déterminations biochimiques sont faites régulièrement pour évaluer le degré du tamponnement.

.../...

Il n'en demeure pas moins qu'il serait souhaitable pour des opérations de cette importance, d'avoir une méthode plus scientifique. Le Professeur G.G. NAHAS en association avec les services de chirurgie cardio-vasculaire du "Presbyterian Hospital" à New-York a mis au point une pareille méthode que nous allons maintenant décrire.

La quantité de Tham administrée est fonction de l'"Excès de Base". Cette dernière valeur est calculée selon la micro-méthode d'Astrup (39) et du normogramme de LIGCAARD-ANDERSEN (19). La quantité de Tham nécessaire pour neutraliser l'acidose est calculée selon la formule suivante :

mM de Tham = Excès de base (mEq/L) x poids du corpsx0.3 (1).

Le facteur 0.3 correspond au volume de l'espace extra-cellulaire (comptant pour 20 % du poids total du corps) et la fraction non-ionisée de Tham (30 % au pH de 7,40). Le Tham est administré en solution 0.3 Mol. (36 g/L) qui est iso-osmolaire avec les milieux liquidiens du corps. La formule (1) pourrait donc être simplifiée de la manière suivante :

ml 0.3 Mol Tham = Excès de Base (mEq/L)x poids du corps.

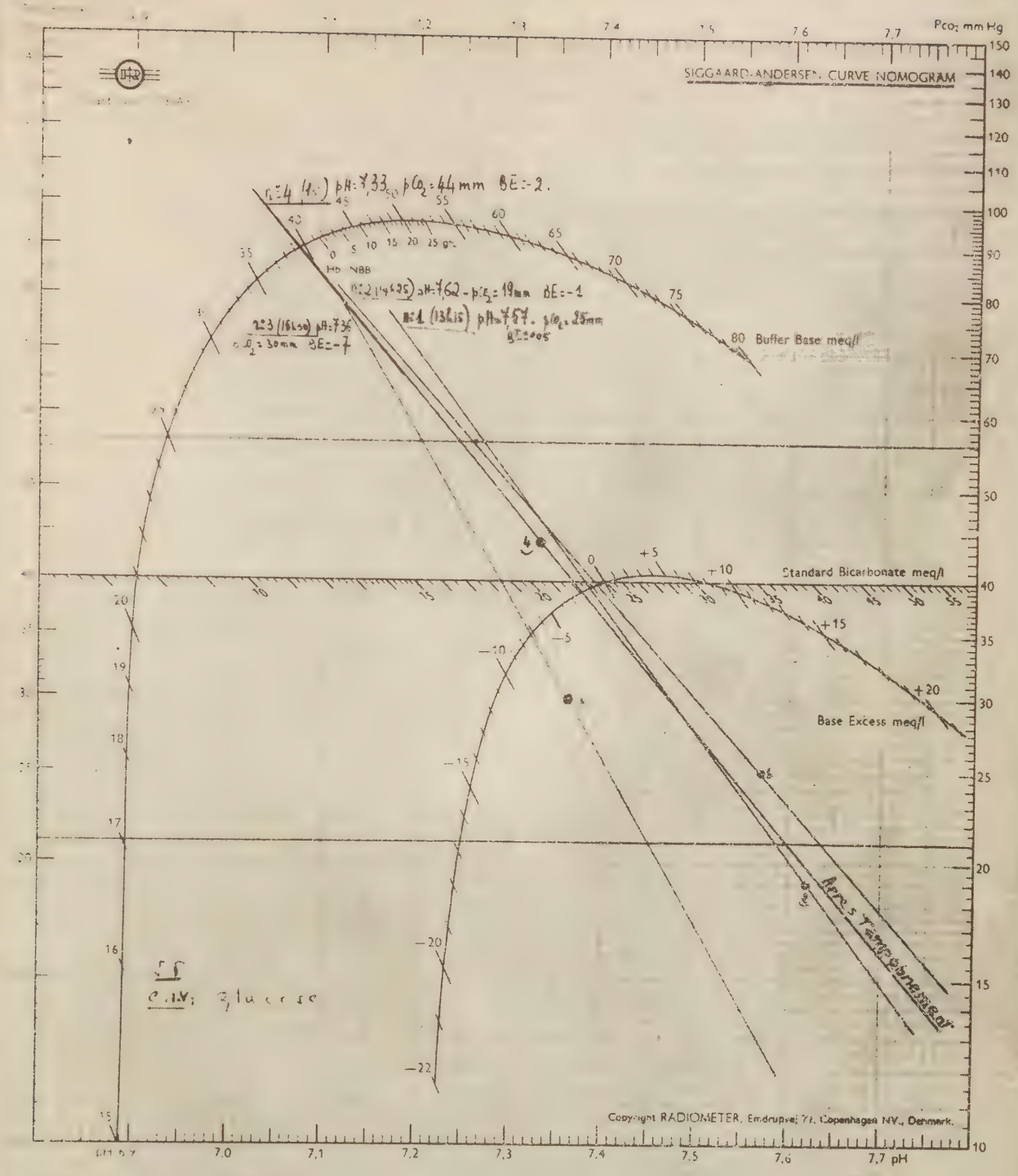
A la fin de la première heure, des analyses acido-basiques du sang artériel sont faites et tout excès de base supérieur à 4 mEq/L est corrigé.

Ainsi une méthode de détermination quantitative de tamponnement de l'acidose est mise au point. A la différence, des méthodes qualitative existant antérieurement, cette méthode nous permet de neutraliser l'acidose de façon plus scientifique donc plus précise. C'est une formule simple, qui s'avère pratique dans ce domaine si compliqué et si sérieux de la chirurgie du coeur. Elle repose sur la motion de "l'excès de base" qui nous donne une idée assez exacte de l'acidose métabolique. Certes le pH, la R.A. le pCO^2 conservent leur valeur dans les méthodes classiques. Cependant "l'excès de base" constitue en somme, le produit de synthèse final de ces 3 paramètres. Elle est mesurée en

.../...

mEq/L, autre avantage pratique pour le clinicien.

Cette méthode de tamponnement quantitative constitue certainement un progrès sur les méthodes de tamponnement précédentes et rendra la tâche du chirurgien plus facile. Les effets du tamponnement sur la "base excess" spnt bien illustrés dans le normogramme de SIGGAARD-ANDERSEN (Fin Ch.3). Il s'agit d'un malade opéré d'une C.I.V. avec perfusion au glucose. Deux déterminations de B.E. ont été faites avant l'opération et sont respectivement de-0.5 (1) et -1 (2). Le patient n'a reçu aucune substance tampon pendant l'acte chirurgical. A la fin de l'opération la B.E. avait atteint la valeur de -7 (3). Le malade a reçu alors une substance tampon qui a ramené son B.E. de -7 à -2 (4), tel qu'on le voit sur le normogramme de SIGGAARD-ANDERSEN.



Patient's name:		Barometric pressure	mm Hg	READINGS			RESULTS	
		CO_2 percentage	Cylinder No 1 %	Before equilibration	Actual pH		Actual Pco_2	mm Hg
Date:	Sample No:		Cylinder No 2 %				Base Excess	meq/l blood
27 Décembre 1963		CO_2 partial pressure	Cylinder No 1 mm Hg	After equilibration	high Pco_2	pH:	Buffer Base	meq/l blood
			Cylinder No 2 mm Hg		low Pco_2	pH	Standard Bicarb.	meq/l plasma
		Hemoglobin	g/100 ml	Readings made by:			Actual Bicarb.	meq/l plasma
		Oxygen Saturation	percent	Signature			Total CO_2	meq/l plasma

References: Siggaard-Andersen O. and Engel K. Scand. clin. Lab. Invest. 12, 177, 1960
Siggaard-Andersen O. Scand. clin. Lab. Invest. 15, 598, 1963

CHAPITRE IV

UTILISATION du SANG ACD NEUTRALISE AVEC DU THAM en CHIRURGIE CARDIAQUE

Comme l'ont démontré LITWIN et CLOWES (48 - 46), c'est un fait assez connu que l'acidose métabolique apparaît en chirurgie cardiaque avec C.E.C. de plus d'une heure. Dans la majorité des cas de chirurgie à coeur ouvert, du sang frais hépariné est utilisé. Celui-ci ne contient en général que de petites quantités d'acides fixes. Cependant il a été parfois difficile d'obtenir suffisamment de sang frais et dans certains cas ceci a limité le programme opératoire du chirurgien. Plusieurs investigateurs se sont donc penchés sur les deux problèmes suivants qui sont plus ou moins reliés : d'une part la correction de l'acidose en C.E.C. ; d'autre part l'obtention d'un milieu de perfusion qui puisse être utilisé en cas d'urgence au lieu de sang hépariné.

Des agents de titration, tels que le bicarbonate de sodium ou le Tris (hydroxyméthyl) aminométhane ou Tham, ont été utilisés pour la correction de l'acidose apparaissant au cours des C.E.C. Cependant jusqu'à présent les doses nécessaires pour ce type de traitement ont été déterminées de façon empirique. Le développement de l'acidose en chirurgie à coeur ouvert devrait contre-indiquer l'utilisation du sang ACD comme élément de perfusion, car il contient un taux d'acide de 20 à 28 mEq/L. A la suite de recherches faites dans différents centres, certains auteurs (26) ont constaté que le sang ACD, recalcifié et hépariné peut se substituer au sang frais hépariné, car il remplit les mêmes conditions que ce sang. ZUHDI (90) et DE WALL (25), utilisant un système de coeur-poumon artériel différent, préconisent l'utilisation du Dextran à 5 % dans l'eau, comme élément de perfusion.

Nous nous proposons d'évaluer les effets du sang ACD et titré en tant qu'élément de perfusion. Ce dernier, afin d'avoir une action efficace, devra présenter les conditions suivantes :

- Conserver une capacité importante de transporteur d'O^2,
- Assurer un équilibre acido-basique normal,
- procurer les avantages de l'hémodilution.

.../...

Méthodes.

Trois groupes de patients ont été soumis à une C.E.C. totale. Dans le premier, 11 malades ont été perfusés avec du sang frais hépariné. Dans le 2ème groupe, 23 ont été également perfusés avec du sang frais hépariné et en outre un E.A.B. normal était maintenu avec du Tham pendant toute la duréede l'acte chirurgical. Dans le 3ème groupe, 35 malades ont été perfusés avec du sang ACD neutralisé avec du Tham. Un oxygénateur à disques débitant 2 l. à 2,4 $l/m^2/mn$. est utilisé pour les perfusions, dans des conditions d'hypothermie modérée. (28 à 32°C).

Comme nous l'avions indiqué plus haut, l'E.A.B. a été étudié selon la micro-méthode d'ASTRUP et le normogramme de SIGGAARD-ANDERSEN. Le sang ACD utilisé pendant la perfusion du 3ème groupe de patients date de 24 à 48 H. Le sang est alors hépafiné, recalcifié et équilibré dans l'oxygénateur avec un mélange gazeux de 5 % de CO^2 et 95 % d'O^2. Après plusieurs mesures de pH il fut décidé d'ajouter 40 mM de Tham/L de sang afin de le ramener à un pH normal. La composition exacte de cet élément de perfusion est décrite dans le tableau 1.

Les facteurs de coagulation ont été étudiés chez 9 patients perfusés avec du sang ACD+THAM. Les techniques utilisées à cet effet ont été décrites par PHILLIPS et col. (69). Le volume urinaire et le pH ont été mesurés chez 5 patients de chaque groupe. De même les concentrations en électrolytes du plasma ont été évalués chez les mêmes sujets. Le sodium et le potassium ont été déterminés au photomètre à flamme de PATWIN et les chlorures au chloridomètre de BUCHLER COTLOVE. La concentration du plasma en catécholamines a été mesurée avant, pendant et après la perfusion extra-corporelle chez 8 patients perfusés avec du sang ACD+Tham. Les procédés analytiques utilisés pour cette détermination ont été décrits par MANGER et col. (49).

Résultats.

Les patients du 1er groupe ont été soumis à la perfusion la plus courte (durée moyenne : 82 mn). A la fin de l'opération ils ont

.../...

accumulé une quantité modérée d'acides fixes. (tableaux 2 et 4). La moyenne du débit urinaire était de 0.5 ml/mn/m^2 : 3 patients n'ont eu aucune diurèse. La durée moyenne de perfusion a été de 114 mn. dans le 2ème groupe de patients perfusés avec du sang frais hépariné et recevant aussi du Tham (quantité moyenne : 150. 5mM ou 18. 1 g./m^2). A la fin de l'acte chirurgical, l'équilibre acido-basique est normal à l'exception d'un cas. La diurèse est satisfaisante pendant toute la durée de la perfusion et aussi pendant la période post-opératoire. (tableaux 2 et 9).

Le 3ème groupe de patients, perfusés avec du sang ACD titré au Tham a été soumis à la perfusion la plus longue (temps moyen : 126mm). Vingt quatre parmi les trente cinq patients ont reçu des doses supplémentaires de Tham pendant l'opération afin de maintenir l'équilibre acido-basique dans les limites de la normale. A la fin de la perfusion, la quantité moyenne de "base en excès" de ce groupe est de 1.0mEq/L (limites -5.8 à + 4.0) indiquant que toute accumulation d'acides fixes a été corrigée. (tableau 2). De même le débit urinaire est satisfaisant chez ce groupe de patients (tableau 9). Il n'y eut que de légers changements de concentrations des catécholamines du plasma pendant la perfusion et la période post-opératoire. (tableau 8).

Les taux de fibrinogène et le système fibrinolytique n'ont pas changé pendant la perfusion, chez les patients perfusés avec du sang ACD neutralisé avec du Tham, contrairement à ce qui a été observé antérieurement chez des malades perfusés avec du sang hépariné (69). Cependant les taux post-opératoire (18 h) du Facteur V et ceux du fibrinogène sont quelque peu inférieurs à ceux apparaissant après perfusion avec du sang hépariné. Le temps de prothrombine est légèrement prolongé. Ceci correspondrait à une diminution du taux du Facteur V. La génération thromboplastique est diminuée chez deux malades. Aucun des malades ayant reçu du Tham n'a présenté de dépression respiratoire après l'opération. Tous les malades des groupes 1 et 2 ont survécu. Trente et un malades sur les 35 perfusés avec du sang ACD+ Tham ont survécu. Les 4 morts survinrent chez des patients très malades avec

.../...

remplacement de valvule aortique ou mitrale.

Le tableau 7 montre les concentrations en électrolytes du plasma avant, pendant et après la C.E.C. Dans le groupe de malades perfusés avec du sang frais hépariné il n'y eut pratiquement pas de changement dans les valeurs de Na^+, K^+ et Cl^-. Il en est de même pour les malades perfusés avec du sang frais hépariné + Tham, à l'exception du K^+ dont la valeur la plus basse (3.4) se situe à la période immédiatement post-opératoire. Les valeurs de ces électrolytes ont été également normales chez les malades perfusés avec du sang ACD+Tham, à l'exception d'une légère baisse du K^+. Par contre les valeurs en bicarbonate (HCO^{3-}) sont les meilleures chez ces derniers montrant un effet de tamponnement du Tham bien meilleur. Ainsi l'on voit que la formule simple énoncée plus haut, permet un tamponnement quantitatif de l'acidose, en se basant sur ce paramètre pratique représenté par "l'Excès de Base".

LITVAK et col. (45) ont constaté qu'une hémodilution de 30% limite la séquestration du sang dans les poumons, qui serait responsable de certaines complications pulmonaires observées en C.E.C. Le sang ACD recalcifié et neutralisé, utilisé dans la présente étude, avec le 3ème groupe de malades aboutit à une hémodilution de 34,9 %. Cependant les avantages d'un élément de perfusion favorisant l'hémodilution (viscosite basse à taux de friction moléculaire bas, microcirculation améliorée) doivent être pesés avec leurs désavantages (capacité de transport d'O^2 abaissée, capacité-tampon diminuée et diminution des facteurs de coagulation). MOORE (57), envisage l'utilisation combinée du Dextran et du Tham : le premier en favorisant l'hémodilution, le deuxième comme élément tampon, ainsi qu'il a été fait dans les expériences actuelles.

Les études de la coagulation ont montré une certaine altération des facteurs labiles de la coagulation, chez les malades perfusés avec du sang ACD+Tham. Celle-ci serait peut être dûe à l'utili-

.../...

sation du Dextrose (41). Cependant aucun malade n'a manifesté des signes cliniques d'un saignement anormal. Nous pensons cependant qu'il serait nécessaire d'avoir du sang frais disponible, si des transfusions ultérieures s'avèrent nécessaires, dans le cas où il existe des déficiences importantes des facteurs de coagulation.

Nous avons ainsi passé en revue les problèmes posés par cette acidose et l'emploi du Tham pour la combattre.

Nous avons déjà souligné l'intérêt porté par certains auteurs, pour le sang ACD tamponné au Tham au lieu du sang frais hépariné. Les avantages énoncés plus haut du Tham sur les autres produits tampons, ont poussé ces auteurs à utiliser le Tham pour titrer le sang ACD comme dans l'étude présente. Certes nous n'ignorons pas que le sang conservé ACD, présente certains désavantages. Son pH est en général au-dessous de 7. La solution ACD a un pH de 4.8 environ. Son taux de bicarbonate est en général assez réduit (tableau 3). Durant la conservation du sang, le pH diminue en fonction de la durée de celle-ci. Ceci est dû au métabolisme continu des cellules rouges et à la formation d'acides fixes. Après 2 jours de préservation aux températures habituelles de 5 à 7°C., ce pH atteint la valeur de 6.6. Sa quantité en calcium ionisé (Ca^{++}) est presque nulle et son K^+ est en général assez élevé. C'est ainsi que RAPOPORT (73), avait montré que le sang ACD présente une élévation progressive du K^+, pouvant atteindre 15 mEq/L au 20ème jour de conservation.

Il y a principalement deux solutions ACD utilisées pour la conservation du sang, et dont les formules sont les suivantes (56) :

Solution A.

Citrate de sodium	22g
Acide citrique	8gm
Dextran	24.5gm
Eau distillée q.s.p.	1000 ml.

.../...

Solution B.

Citrate de Sodium	13.2gm
Acide citrique	4.8gm
Dextran	14.7gm
Eau distillée q.s.p.	1000 ml.

Un des éléments importants à considérer dans le sang ACD en plus de la détermination du pH est le taux de Ca^{++}. D'après les travaux de BUNKER et col. (15) un taux de Ca^{++} de 1mM/L environ serait nécessaire pour une action cardiaque adéquate, en présence d'une concentration normale de K^{+} dans le plasma. FOOTE et col. (26) estiment qu'il faudrait ajouter environ 11.5 ml de chlorure de calcium (Cl^2Ca) à 10 % pour chaque litre de sang ACD afin de neutraliser l'action des citrates. Il préconise l'utilisation du sang ACD de la façon suivante : sang datant de 1 à 4 jours.

30 à 60 mn. avant la perfusion il ajoute à chaque 500cc. de sang :

6 ml de Cl^2Ca à 10 % - soit 18 mEq.
25 mg d'héparine.

En outre la malade reçoit avant la cannulation des gros vaisseaux, 1.7 mg/Kg d'héparine. La surcharge acide du sang ACD provient de 3 sources :

1/ Le citrate acide de la solution ACD qui ajoute 18 mEq/L d'excès d'acide.

2/ Les métabolites acides, lactique principalement, présents dans le sang veineux au moment du prélèvement (surtout si un garrot serré est utilisé) ajoutent environ 7 mEq/L.

3/ De l'acide lactique supplémentaire, 1 mEq/L; résultant de la glycolyse pendant la conservation.

Par conséquent la quantité totale d'excès d'acide dans le sang ACD varie entre 20 et 30 mEq/L, en fonction de la méthode de prélèvement et de la durée de conservation. A cette quantité l'on doit ajouter celle des métabolites acides accumulés pendant la C.E.C. dans

.../...

les régions mal perfusées de la masse musculaire en particulier. Au dessous de 30°C., comme nous l'avons indiqué il y a une réduction du taux d'élimination par le foie des acides organiques d'où leur accumulation progressive pendant la C.E.C.. Ainsi l'on comprend qu'il soit nécessaire de tamponner le sang ACD, pour l'utiliser en C.E.C.

Contrairement aux résultats de MOORE et BERNHARD (53), aucune augmentation du K^+ du plasma n'a été observée dans le sang hépariné et le taux de K^+ du sang ACD est dans les limites de la normale (tableau 3). Cependant dans l'étude actuelle les mesures sont faites après avoir tamponné le sang pour le ramener à un pH normal et après réchauffement à 37°C. Chez tous les malades les concentrations en électrolytes sont maintenues à la normale pendant la perfusion et la période post-opératoire, (tableau 7).

Les taux de glucose du sang cependant montrent une tendance à l'élévation, surtout chez les malades perfusés au sang ACD. Certains auteurs, ont préconisé l'addition de 500 mg de Dextrose pour chaque 500 cc de sang frais hépariné afin de lutter contre l'hypoglycémie observée (par eux seuls en C.E.C.) (48). Les récentes observations de MOORE et col. (54) montrent l'absence d'hypoglycémie chez les malades soumis à la C.E.C. et dont le sang frais hépariné a été additionné de Tham. Le fait qu'il n'y eut pas d'élévation importante des catécholamines (tableau 8) pendant la perfusion chez les suejts recevant du sang ACD+THAM est dû probablement au maintien de l'équilibre acido-basique. REPLOGLE (74), utilisant les mêmes procédés analytiques, a noté des élévations marquées des catécholamines chez les malades dont l'équilibre acido-basique n'est pas maintenu normal pendant la perfusion.

Les expériences de KRESS et col. (43) ont montré que l'addition de Tham au sang ACD ne donne aucune modification notable de la numération globulaire et des leucocytes. Tout au plus observent-ils une légère thrombopenie. Ceci a également été montré antérieurement

.../...

par NAHAS et col., qui ont aussi prouvé que l'addition de Tham au sang juste avant la transfusion, n'affecte en rien la survie des hématies. (65). Ainsi nous voyons que le sang ACD tamponné au Tham, constitue un élément de perfusion satisfaisant en chirurgie à coeur ouvert, comme il a été prouvé dans l'étude présente.

Chapitre V

LE SAIGNEMENT POST-OPERATOIRE

Le problème du saignement post-opératoire a été aussi un sujet de préoccupation pour le chirurgien. FOOTE et col (26) ont constaté que le drainage moyen des tubes thoraciques est plus marqué chez les patients transfusés au sang frais hépariné qu'au sang ACD. L'évaluation de ces drainages est faite entre 15 à 34 h. après l'opération. La quantité de drainage des premiers est plus du double de celle des autres. ULIN et col. (86) ont déjà montré une diminution des facteurs de coagulation pendant la C.E.C. et aussi après des transfusions massives. De même NILSSON (68), a trouvé une diminution des thrombocytes et du Facteur VIII dans les mêmes conditions. VON KAULLA (87) et NILSSON ont souligné l'importance de l'activité fibrinolytique dans la diathèse hémorragique post-opératoire. Celle-ci est stimulée par une mauvaise perfusion et par l'abaissement du pH. PHILLIPS -(69) a aussi constaté une chute du taux du fibrinogène de 25 % à 30 % après une C.E.C. d'une demi-heure.

Il existe également une diminution des taux de prothrombine et de proaccelerine dûe à l'héparinisation nécessitant parfois l'administration de Vit K. Cependant l'abaissement du taux du fibrinogène semble être le facteur essentiel de ce saignement.

En général l'action de l'héparine peut être inhibée par son antidote le sulfate de protamine. Cependant comme il a été démontré par HEINRICH et col. (33), le sulfate de protamine en excès peut parfois agir comme anti-coagulant et activateur du système fibrinolytique. PHILLIPS et col. (69) ont analysé récemment les éléments responsables de cette hémorragie post-opératoire survenant chez des patients soumis à une C.E.C. C'est ainsi que de leurs travaux il découle que les taux de prothrombine et de proaccélérine, ainsi que la génération de thromboplastine sont diminuées pendant la perfusion. La neutralisation de l'héparine ramène ces facteurs à des taux normaux dans la période post-opératoire immédiate. Les résultats de leurs travaux confirment ceux obtenus par d'autres auteurs, à savoir que les taux de fibrinogène bas

.../...

et une augmentation de l'activité fibrinolytique sont responsables des cas d'hémorragie sévère. Ils recommandent les examens suivants pour l'évaluation de ces risques.

- Temps de coagulation du sang veineux
- Temps de prothrombine
- Détermination du taux de fibrinogène
- Dosage de la protamine.

Cependant ces problèmes de saignement post-opératoire, ne deviennent vraiment sérieux qu'en cas d'hémorragie sévère.

Conclusions :

Nous avons passé en revue brièvement la génèse de l'acidose en chirurgie à coeur ouvert avec circulation extra-corporelle. Cette acidose se manifeste essentiellement par l'élévation des ions H^+ et un abaissement du pH extra-cellulaire. Les changements de ce pH ne seraient pour beaucoup d'auteurs que le reflet du pH intra-cellulaire plus acide. Nous avons vu que cette acidose est particulièrement marquée dans les perfusions avec faible débit sanguin. Dans de pareilles conditions les tissus sont le siège d'une glycolyse anaérobie assez active produisant des métabolites acides tels que l'acide pyruvique, l'acide citrique , les sulfates et phosphates et surtout l'acide lactique. L'association de l'hypothermie à la circulation extra-corporelle diminue la capacité du foie, de réduire les métabolites acides, d'où leur accumulation progressive pendant la perfusion. L'existence inévitable d'une différence de température entre les organes vitaux bien vascularisés et les muscles du squelette à vascularisation relativement réduite, favorise l'accumulation d'acide lactique dans la masse musculaire. A la période de réchauffement, la mise en circulation de ces acides de façon plus active constitue un moment critique en C.E.C. Cette acidose est fonction de plusieurs facteurs et l'on peut dire qu'elle est proportionnelle :

- Au taux d'ions H^+

.../...

- Au débit de perfusion
- A la durée de perfusion
- A la durée et au degré d'hypothermie
- Au système cardio-vasculaire du sujet

et inversement proportionnelle :

- Au taux d'ions bicarbonate HCO^{3-}, si les changements acido-basiques dûs aux fonctions ventilatoires sont compensés.

Nous avons également mentionné la possibilité de calculer la quantité d'acide lactique produite pendant la perfusion par la glycolyse anaérobie selon une équation assez simple.

Cette acidose ne présente pratiquement pas de risques avec l'utilisation du sang frais hépariné pour des C.E.C. de courte durée. Devant la fréqence des interventions chirurgicales à coeur ouvert et afin de ne pas dépendre uniquement du sang frais, le chirurgien cardio-vasculaire s'est orienté vers d'autres solutions de perfusion. Parmi ceux-ci nous avons vu le dextrose à 5 %, le dextran et enfin le sang ACD neutralisé. Ce dernier a fait l'objet de cette étude. Une amine tampon, le Tham connu également sous les noms de Tris (hydroxyméthyl) aminométhane ou 2-amino-2hydroxyméthyl, 1,3, propanediol, a été utilisé pour neutraliser le sang ACD. Les avantages du Tham sur les produits tampons habituels ont été mentionnés. L'accumulation d'acides fixes pendant la perfusion a été combattue en ajoutant du Tham selon la formule suivante :

THAM 0.3 Mol. ou iso-osmolaire.

ml 0.3 M THAM = Excès de base mEq/L x poids du corps.

Ainsi une méthode quantitative pour le traitement de l'acidose est proposée. Elle s'est avérée satisfaisante en maintenant un équilibre acido-basique normal. Cette formule met aussi en relief la micro-méthode d'Astrup, qui s'est avérée pratique (dosage en mEq/L) facile et précise. Ceci nous permet de contrôler l'acidose métabolique de la C.E.C. de façon plus exacte. D'autre part nous insistons sur le

.../...

fait d'utiliser une solution tampon dès le début de la perfusion surtout lorsqu'on prévoit des C.E.C. de longue durée qui s'accompagnent d'une acidose importante.

Chez 35 malades, la machine coeur-poumon a été remplie de sang ACD datant de 24 à 48 h, recalcifié, hépariné et neutralisé avec du Tham (40 mM/L). Du Dextran à poids moléculaire bas (40.000) y est ajouté. L'hémodilution obtenue est de 34.9 %. La fonction rénale a été maintenue de façon satisfaisante pendant la perfusion et la période post-opératoire.

On a observé cependant une diminution des facteurs labiles de coagulation, mais aucun saignement clinique anormal ne s'est manifesté. Nous pouvons donc dire que le sang ACD neutralisé avec du Tham constitue une solution de perfusion satisfaisante assurant un équilibre acido-basique normal, une hémodilution et le maintien d'une fonction rénale adéquates. Les progrès dans le domaine de la chirurgie cardiaque augmenteront de jour en jour et par conséquent les demandes en sang se feront de plus en plus importantes. L'utilisation du sang ACD + THAM deviendra de plus en plus fréquente, là où le sang frais ne sera pas disponible. De la même façon dont on a parlé de l'ère des sulfamides dans le contrôle des infections, on parle maintenant de celle des antibiotiques et leurs résultats surprenants, on parlera de l'avènement des amines-tampons dans le traitement de l'acidose.

Nous tenons à remercier Messieurs les Docteurs :
J. MALIN, Chirurgien Cardio-Vasculaire du "Presbyterian Hospital" - New-York,
R.J. REVEILLAUD, Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris,
de l'aide qu'ils nous ont apportée pour l'élaboration de cette thèse.

.../...

Tableau I

Composition de l'élément de Perfusion (ml)

Sang (5 flacons)	470 x 5		2350
Solution ACD (Formule A)	75 x 5 = 375	.....	1262,5
THAM 0,3 M	70 x 5 = 350		
$CaCl_2$ (10%)	6 x 5 = 30		
Heparine (10mg/ml)	2,5 x 5 = 7,5		
Dextran (1 flacon)	500 x 1 = 500		
Volume Total :			3612,5
Dilution de Sang :			34,9 %

.../...

Tableau II

Equilibre Acido-basique chez 3 groupes de malades avant et à la fin de la C.E.C.

Sang de la pompe.	No	Malades traités au Tham*	Durée de perfusion Minimum.	pH		pCO^2		Excès de Base mEq/L	
				Début	Fin	Début	Fin	Début	Fin
Heparine	11		82 (32-224)	7,38 (7,24-7,47)	7,31 (7,24-7,37)	32 (25-49)	39 (32-46)	-4,2 (-8,8 à +1,0)	-5,7 (-10,0à+3,0)
Heparine	23	23	114 (23-206)	7,31 (7,21-7,40)	7,32 (7,19-7,42)	34 (23-45)	39 (32-52)	-7,8 (-3,0 à-13)	-4,5 (0 à-14,7)
ACD+THAM**	35	24	126 (42-265)	7,39 (7,25-7,54)	7,35 (7,25-7,43)	32 (17-51)	42 (34-65)	-4,2 (-10,2à+2,0)	-1,0 (-5,8à+4,0)

* THAM administré pendant la C.E.C.

** 20mm/500 cc Sang ACD.

Tableau III

Relations Acido-Basiques dans les Sang ACD, ACD+THAM et hépariné.

Elément de Perfusion.	No	pH	Excès de Base * mEq/L	HCO^{3-} mEq/L	Na^{+} mEq/L	K^{+} mEq/L	Cl^{-}
ACD	35	6,93	- 21,9	12,2	146	4,8	105
ACD+THAM**	35	7,50	- 2,9	18,9	132	4,6	102
Heparine	34	7,28	- 9,1	17,2	144	2,6	113

* Dans le cas d'accumulation d'acide la valeur a un signe négatif.

** 20 mM/500 cc de sang ACD.

.../...

Tableau IV

Equilibre Acido-Basique chez 11 malades perfusés au sang grais hépariné.

Mal.	diag. nostic.	Age	pH du malade Début	pH du malade Fin	pCO^2 du Mal. Début	pCO^2 du Mal. Fin	Déficit en base mEq/L Début	Déficit en base mEq/L Fin	Durée de perfusion minimum	Débit Urinaire $ml/min/m^2$
MH	OP	26	7,39	7,34	25	32	-7,5	-6,5	103	0,6
MS	CIV	12	7,24	7,30	49	40	-6,0	-5,3	224	
RM	SP	6	7,33	7,30	29	40	-8,8	-8,0	40	0,7
HH	IM	24	7,46	7,37	30	36	+1,0	-2,7	80	0
DC	CIA	12	7,47	7,24	25	46	-3,6	-7,0	32	
LS	SP	6	7,37	7,28	36	36	-3,0	-8,0	18	0,6
DS	CIV	6	7,41	7,27	27	42	-5,0	-7,0	70	0,2
DS	SA	5	7,38	7,33	33	39	-3,6	-3,6	49	1,1
HE	AA	4	7,35	7,30	38	35	-3,0	-7,6	60	0
ER	CIV	7	7,37	7,45	33	36	+0,6	+3,0	72	
OK	CIV	12	7,37	7,24	28	44	-7,0	-10,0	149	0,2
Moyenne			7,38	7,31	32	39	-4,2	-5,7	82	0,5
TE			0,02	0,02	2	1	1,0	1,1	18	0,1

T.E. Taux d'erreur.

Tableau V

Diagnostic.	No	Age	Durée de perfusion	TAHM ajouté mM/m^2	Résultats V	Résultats M
CIV	5	18 (6-34)	88 (57-115)	32 (0-73)	5	
CIA	4	29 (16-45)	53 (42-70)	0	4	
OP	2	16 (13-19)	133 (92-173)	80,6 (70,3-90,8)	2	
Tetr.	2	18 (16-21)	94 (85-103)	35,7 (0-71,4)	2	
Total	13					
Moyenne		20	92	11,4		
RM	9	43 (34-57)	120 (49-195)	33,4 (0-80)	8	1
IM	4	36 (24-47)	212 (134-430)	109,2 (41-222)	3	1
SA	4	38 (14-60)	140 (99-218)	37,6 (0-87,8)	3	1
IA	3	57 (37-70)	215 (140-265)	100,1 (30,8-205,3)	2	1
S. Tric.	1	51	116	141,7	1	
An. Vent.	1	55	68	18,2	1	
Total	22					
Moyenne		47	145	20,0		

Tableau VI

Equilibre Acide-Base chez 13 malades opérés avec succès de Tetralogy de Fallot et traités au THAM.

Age	pH du Malade Début	pH du Malade Fin	pCO^2 du Mal. Début	pCO^2 du Mal. Fin	mM de THAM	Excès de Base mEq/L Début	Excès de Base mEq/L Fin	Durée de Perfusion minutes	Débit Urinaire ml/min/m^2
21	7,28	7,42	36	33	210	-9,6	-0,8	162	0,2
17	7,28	7,19	33	41	240	-10,8	-11,7	117	0,5
16	7,30	7,33	32	35	168	-8,9	-6,0	157	2,0
13	7,41	7,30	23	34	75	-9,0	-7,9	95	1,2
13	7,42	7,32	29	41	168	-6,0	-3,5	102	0,7
12	7,25	7,38	33	35	300	-12,2	-2,4	202	1,0
22	7,40	7,32	25	45	240	-7,3	-1,8	164	1,3
15	7,25	7,25	41	47	282	-9,0	-6,3	120	0,9
12	7,28	7,36	32	32	240	-10,2	-4,8	125	0,6
18	7,36	7,36	32	41	150	-5,5	-1,1	120	1,5
15	7,39	7,35	24	36	255	-7,0	-4,2	103	2,4
16	7,39	7,29	28	40	108	-7,5	-4,0	103	1,8
21	7,25	7,40	37	39	225	-10,2	-1,1	85	
d	7,33	7,33	31	38	205	-8,7	-4,3	127	1,2
	0,02	0,02	2	2		0,5	0,9	10	0,2

.../...

Tableau VII

Concentration des Electrolytes du Plasma, avant, pendant et après la C.E.C.

	Heparine				Heparine+THAM				ACD+THAM			
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO^{3-}	Na^+	K^+	Cl^-	HCO^{3-}	Na^+	K^+	Cl^-	HCO^{3-}
sion	140	4,3	104	17,6	138	4,2	103	17,1	139	4,6	103	20,4
sion	143	4,7	105	17,8	138	3,8	103	16,1	139	3,7	98	18,8
de .	144	4,2	104	17,8	138	3,4	98	19,3	140	4,5	99	24,2
res	142	4,6	101	19,1	138	3,8	97	18,4	141	4,4	99	26,0

5 Malades dans chaque groupe.

.../...

Tableau VIII

Concentration des catecholamines du Plasma pendant et après la C.E.C. et Perfusion au sang ACD+THAM.

Echantillons	Epinephrine ug/L	Norepinephrine ug/L	pH
Avant la C.E.C. Malade	0,8 (0.0-1,9)	3,4. (1,9-5,3)	7,37 (724-7,50)
Sang de la pompe	0,2 (0.0-0,6)	2,0 (1,1-2,9)	7,30 (6,94-7,52)
Pendant la C.E.C.	0,9 (0,4-1,4)	3,8 (2,6-6,4)	7,40 (7,33-7,50)
Fin de la C.E.C.	0,9 (0,0-1,6)	3,6 (2,7-5,1)	7,36 (7,27-7,42)
Salle de Réa.	2,3 (0,4-7,7)	3,3 (1,2-5,4)	7,32 (7,22-7,40)

Moyennes et limites des résultats chez 8 malades.

.../...

Tableau IX

Action du THAM sur le Débit urinaire pendant la perfusion.

ng de la ompe	No	Malades traités au THAM	Age	Durée de perfusion minutes	Quantité de 0,3 THAM ajoutée mM/m^2	Débit urinaire pendant la perfusion ml/min/m^2	T.E.
eparine	11		10 (4-26)	82 (32-224)		0,5 (0-1,1)	0,2
eparine	23	23	10 (3-22)	114 (23-206)	150,5 (23,1-408)	1,0 (0,1-2,8)	0,1
+THAM**	35	24	36 (6-70)	126 (42-265)	71,6 (15,4-222,2)	1,0 (0,1-2,8)	0,1

THAM administré pendant la C.E.C.

** 20 mM/500 cc Sang ACD.

.../...

B I B L I O G R A P H I E

I. ASTRUP P.
A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma and bicarbonate content in " separated " plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mm Hg).
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 8.33. 1957.

2. BALLINGER W.F. II and al.
Anaerobic metabolism and metabolic acidosis during cardiopulmonary by pass.
Ann. Surg. 153, 499-506, 1961.

3. BALLINGER W.F. II and VOLLENWEIDER H., TEMPLETON J.Y. III and PIERUCCI L. Jr.
Acidosis of hypothermia.
Ann. Surg. 154, 517-523, 1961.

4. BATES R.G. and PINCHING G.
Dissociation of weak bases from electromotive force measurements of solutions of partially hydrolysed salts.
J. Res. nat. Bur. Stand. 43, 519-526, 1949.

5. BATES R.G. and BOWER V.E.
Alkaline solutions for pH control.
Analy. Chem. 28, 1322-1324, 1956.

6. BATES R.G.
Amine buffers for pH control.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 341-357, 1956

7. BAUE A.E., HERMANN G. and SHAW R.S.
A Study of Bank Blood Toxicity.
Surg. Gyn. et Obs. 113, 40, 1961.

8. BENICHOUX R., THIBAUT G. and MARCHAL Ch.
Les acidoses chirurgicales. Expérimentation d'un nouveau produit tampon : le THAM.
Presse Med. 69, 2071, 1961

9. BERNHARD W.F., CAHILL G.F. and CURTIS G.W.
The rationale of surgery under hypothermia in certain patients with severe hepato-cellular disease.
Ann. Surg. 145, 289, 1957.

.../..

10. BERNHARD W.F., CAROLL S.E., SCHWARTZ H.F. and GROSS R.E.
Metabolic alterations associated with profound hypothermia and extracorporeal circulation in the dog and man.
J. Thor. Surg. 42, 793, 1961.

II. BERNHARD W.F., SCHWARTZ H.F., LEAND P.M., CARR J.G.
Studies in balanced hypothermic perfusion.
Surg. 50, 911, 1961.

I2. BJORK V.O.
Brain perfusions in dogs with artificially oxygenated blood.
Acta Chir. Scand. 96. Suppl. 137, 1948.

13. BINKMAN G.L., BRUNSWICK V.L. and WHITEHOUSE F.E.
The use of 2-amino-2-hydroxymethyl, 1, 3, propanediol in the correction of metabolic and respiratory acidosis.
Ann. N.Y. Acd. Sci. 92, 735-742, 1961

14. BROWN E.S., GREENE D.G., ELAM J.O., EVERS J.L., BUNNELL I.L. and LOWE H.J.
Effects of 2-amino-2-hydroxymethyl,1,3, propanediol on CO^2 elimination and production in normal man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 508-520, 1961.

15. BUNKER J.P., STETSON J.B., COE R.C., GRILLO, H.C. and MURPHY A.J.
Citric acid intoxication
J.A.M.A., 157, 1361, 1955

16. BURNELL V.M., VILLAMIL M.F., UYENO B.T. & SCRIBNER B.H.
The effects in humans of extra cellular pH changes on the relations ship between serum potassium concentration & intracellular potassium.
J. Clin. Invest. 35, 935, 1956.

17. CLARK L.C. Jr.
The use of amine buffers in cardiovascular surgery
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 687-704, 1961

18. CLOWES H.A. Jr, NEVILLE W.E., SABGA G., SHIBOTA Y.
The relationship of O^2 consumption, perfusion rate & temperature to the acidosis associated with cardiopulmonary bypass.
Surg. 44, 220, 1958.

19. CLOWES G.H., SABGA G.A. KONITAXIS A., TOMIN R. HUGHES M. and SIMEONE F.A.
Effects of acidosis on cardiovascular function in surgical patients.
Ann. Surg. 154, 524, 1961.

.../..

20. CRAFOORD C.E., NORBERG B. and SENNING A.
Clinical studies in Extracorporeal circulation with a heart-lung machine.
Acta Chirur. Scand. 112, 220, 1957.

21. DAVENPORT H.W.
a b c de l'équilibre biochimique acido-basique
Masson et Cie, 1962

22. DENNIS C., SPRENG D.S., NELSON G.E., KARLSON K.E., NELSON R.M., THOMAS J.V., EDER W.P. and VARCO R.L.
Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs : an apparatus applicable to human patients and application to one case.
Ann. Surg. 134, 709, 1951.

23. DENNIS C.
Certain methods for artificial support of the circulation during open intracardiac surgery.
S. Clin. N.A., 36, 423, 1956.

24. De WALL R.A., LONG D.M. Jr, GEMINI S.J., LILLEHEI C.W.
Certain blood changes in patients undergoing extracorporeal circulation.
J. Thor. Surg. 37, 325, 1959

25. De WALL R.A., LILLEHEI R.C. and SELLERS R.D.
Hemodilution perfusions for open heart surgery : use of 5 % dextrose in water for the priming volume.
New. Engl. J. Med. 266, 1078-84, 1962

26. FOOTE A.V., TREDE M. and MALONEY J.V.
An experimental and clinical study of the use ofacid - citrate-dextrose (ACD) blood for extracorporeal circulation.
J. Thor. Cardio-Vasc. Surg. 42, 93-109, 1961.

27. FRANKLIN S.S. and MERRILL J.P.
Acute Renal Failure
New J. Med. 262, 711-761, 1960

28. GELIN L.E., GENGSTEN K.K. YGGE J. and ZEDERFELDT B.
Acta Chirurg. Scand. 122, 1961

29. GERST P., FLEMMING W.H. and MALM J.R.
Effects of pH changes upon ventricular fibrillation threshold.
The Physiologist. 6, 185, 1963.

30. GOLLAN F., WOLCOTT M.W. and WHERRY G.
The response of the hypothermic heart to perfusion with venous blood.
Fed. Proc. 20, 213, 1961 (abstract)

.../..

31. GOMORI G.
Buffers in the range of pH : 6,5 to 9,6
Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 62, 33-34, 1946

32. HASSAM D., NAHAS G.G., MANGER W.M. and HABIF D.V.
Effect of pH control on the course of Hemorrhagic schock.
Surg. Forum. 12, 76-77, 1961

33. HEINRICH R. and NOE F.
Fibrinolytic Changes in the dog in response protamine sulphate as demonstrated by a new and rapid method.
Fed. Proc. 15, 96, 1956.

34. HENNEMAN D.H., BUNJER J.P. and BREWSTER W.R.
The immédiate metabolic response to hypothermia in man.
J. Appl. Physiol. 12, 164, 1958

35. HOLADAY D.A. and VEROSKY M.
Improved micromanometric methods for the analysis of respiratory gases in plasma and whole blood.
J. Lab. Clin. Med. 47, 634-644, 1956.

36. HOLMDAHL M.H. and NAHAS G.G.
Volume of distribution of C^{14} tagged 2-amino-2-hydroxymethyl,1,3, propanediol (THAM)
Fed. Proc. 20, 75, 1961 (abstract).

37. HOWLAND W.S., SCHWEIZER O., BOYAN C.P. and DOTTO A.C.
Physiologic alterations with massive blood replacement.
Surg. Gyn. Obs. 101, 478-482, 1955

38. HUCKABEE W.E.
Relationships of Pyruvate & Lactate during anaerobic metabolism : I ; Effects of infusions of pyruvate or glucose & glucose & hyperventilation.
J. Clin. Invest. 37, 244, 1958.

39. JORGENSEN K. and ASTRUP P.
A micromethod for determination of pH carbon dioxide tension, base exces and standard bicarbonate in capillary blood.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12, 172, 1960

40. KIRKLIN J.W., DONLD D.E., HARSHBERGER H.G., HETZEL P.S., PATRICK R.T. SWAN H.J. and WOOD E.H.
Studies in Extracorporeal circulation : Applicability of Gibbon type pump-oxygenator to human intracardiac surgery. Forty cases.
Ann. Surg. 144, 2, 1956.

.../..

41. KORSAN-BENGSTEN K., YGGE J. and ZEDERFELDT B.
Influence of low viscous dextran on the hemostatic mechanism.
Acta Chirurg. Scand. 122, 324-328, 1961.

42. KRASNA I.H., SHISTER M., BAENS H., KREEL I. and BARONOFSKY I.D.
A study of acid-base and electrolyte derangement after prolonged cardiopulmonary bypass.
J. Thor. and Cardio-vasc. Surg. 42, 244-257, 1961

43. KRESS G.
Une nouvelle amine tampon : le THAM. Considération physiopathologiques et thérapeutiques.
Imp. G. Thomas, Nancy 1963.

44. LIGOU J.C. and NAHAS G.G.
Comparative effects of acidosis induced by acid infusion and CO^2 accumulation.
Amer. J. Physiol. 198, 1201-1206, 1960.

45. LITVAK R.S., SLONIM R., WISOFF B.G. and GADBOYS H.L.
Homologous blood syndrome during extracorporeal circulation in man.
New Engl. J. Med., 268, 1377-82, 1963.

46. LITWINX M.S., PANICO F.G., RUBINI C., KARKEN D.E. and MOORE F.D.
Acidosis lactiacedemia in extracorporeal circulation.
Ann. Surg. 149, 188, 1959

47. LONG D.M., SANCHEZ L., VARCO R.L., LILLEHEI C.W.
The use of low molecular weight dextran & serum albumin as plasma expanders in extracorporeal circulation.
Surg. 50, 12, 1961.

48. LOBPREIS E.L.
The changes of hypoglycemia during cardiopulmonary bypass.
J. Thor. Cardio-Vasc. Surg. 37, 334, 1963.

49. MANGER W.M., WAKIM K.J. and BOLLMAN J.L.
Chemical quantitation of Epinephrine and Norepinephrine in Plasma.
Springfield Ch. C. Thomas, 1959

50. MEAKINS J. and LONG C.N.
Oxygen Consumption, Oxygen Debt and Lactic acid in circulatory Failure.
J. Clin. Invest. 4, 273, 1927.

51. MENDELSOHN D. Jr., MACKRELL T.N., Mac LACHLAN M.A., CROSS F.S., KAY E.B.
Experiences using the pump-oxygenator for open cardiac surgery in man.
Anesth. 18, 223-235, 1957.

52. MOORE A.A.D., BERNHARD W.F. and KEVY S.V.
The effects of 2-amino-2-hydroxymethyl, 1,3, propanediol on fresh and stored blood in press.

53. MOORE D. and BERNHARD W.F.
Efficacy of 2-amino-2-hydroxymethyl, 1,3 propanediol (Tris buffer) in management of metabolic lactic acidosis accompanying prolonged hypothermic perfusions.
Surg. 52, 905, 1962.

54. MOORE D. and BERNHARD W.F.
The prevention & treatment of acute metabolic complications associated with prolonged extracorporeal circulation.
J. Thor. & Cardio-vasc. 45, 565-73, 1963.

55. MOORE F.D.
Metabolic care of the surgical patient.
W.B. Saunders. Co, 1959, p. 325.

56. MOORE F.D.
Metabolic care of the surgical patient.
W.B. Saunders, Co, 1959 (p. 19, 718, 253).

57. MOORE F.D.
Tris buffer, mannitol and low viscous dextran : three new solutions for old problems.
S. Clin. N.A., 43, 1963.

58. NAHAS G.G.
The use of an organic carbob dioxide buffer " in vivo ".
Science, 129, 782-783, 1959.

59. NAHAS G.G.
Influence du tamponnement du gaz carbonique sur les catécholamines du sang au cours de l'hypercapnie.
C.R. Acad. Sci. Paris., 248, 294-297, 1959.

60. NAHAS G. and LIGOU J.C.
L'action hypoglycémiante du 2-amino-2-hydroxymethyl,1,3,propanediol (THAM)
C.R. Acad. Sci. 249, 2246-2248, 1959.

61. NAHAS G.G. and LUMPKIN W.L.
The effects of THAM on the ventilation of the resting dog.
Physiologist 2, no 3,87, 1959 (abstract).

62. NAHAS G.G. and HOLMDAHL M.H.
Clinical use of THAM
J. Amer. Med. Ass. 175, 255-256, 1961.

.../..

63. NAHAS G.G. and JORDAN E.C.
Neutralization of the acute effects of hypercapnic acidosis by THAM.
Aerospace Med. 31, 61-68, 1960

64. NAHAS G.G., MANGER W.M. and MITTELMAN A.
Transfusion acidosis and its correction with THAM.
Trans. Amer. Soc. art. intern. Organs 6., 247-256, 1960.

65. NAHAS G.G., MANGER W.M., MITTELMAN A. and ULTMAN J.E.
The use of 2-amino-2-hydroxymethyl, 1,3, propanediol in the correction of addition acidosis and its effect on sympatho-adrenal activity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 596-617, 1961.

66. NAHAS G.G., REVEILLAUD R.J., STRAUSS J., SCHWARTZ I. and VEROSKY M.
Renal effects of Tris (hydroxymethyl) aminomethane during CO^2 load.
Amer. J. Physio. 204, 113-118, 1963

67. NAHAS G.G., FINK B.R., PLOSKI W.S., TENEICK R.E.
The depressant effect of tris (hydroxymethyl) aminomethane and of mannitol on respiration.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 109, 783-803, 1962

68. NILSSON I.M., SWEDBERG J.
Coagulation studies in cardiac surgery with extracorporeal circulation using a bubble oxygenator.
Acta Chirur. Scand. 117, 47, 1959

69. PHILLIPS L., MALM J.R. and DETERLING R.A.
Coagulation defects following extracorporeal circulation.
Ann. Surg. 157, 317, 1963

70. PEIRCE E.C. II
The correction of acidosis with Tris (hydroxymethyl) aminomethane
Arch. Surg. 80, 693-697, 1960

71. PEIRCE E.C. II
Effects of 2-amino-2-hydroxymethyl, 1,3, propanediol (Tris) during cardiac bypass procedures.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 765-783, 1961.

72. PILOTY O. and RUFF O.
Uberdie Reduktion des tertiaren Nitroso butylglycerins und das Oxim des Dioxyacetons.
Ber. Dtsch. chem. Ges. 30, 1656-1665, 1897.

73. RAPOPORT S.
Dimensional, osmotic and chemical changes of erythrocytes in stored blood.
J. Clin. Invest. 26, 591-635, 1947.

74. REPLOGLE R., LEVY M., de WALL R.A. and LILLEHEI R.C.
Catecholamines and Serotonin response to cardiopulmonary.bypass.
J. Thor & Cardio Surg. 44 (5), 638-648, 1962.

75. SAMIY A.H., OKEN D.E., REES S.B., ROBIN E.D. and MERRILL J.P.
Effect of 2 amino-2-hydroxymethyl, 1,3, propanediol on electrolyte excretion.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 92, 570-579, 1961

76. SAMIY A.H., RAMSAY A.G., REES S.B. and MERRILL J.P.
The use of 2-amino-2-hydroxymethyl, 1,3, propanediol in the management of renal acidosis.
Ann. N.Y. Acad. Sci, 92, 802-812, 1961

77. SCRIBNER D.H., SMITH K. and BERILL J.M.
The effect of acute respiratory acidosis on the internal equilibrium of K^+.
J. Clin. Invest. 34, 1276, 1955

78. SCHWARTZ W.B. and RELMAN A.S.
A critique of the parameters used in evaluation of acid-base disorders.
New England J. Med., 268, 1382-1388, 1963

79. SIGGAARD-ANDERSEN O.
The pH-log pCO^2 blood acid-base normogram revised.
Scand. J. Clin. Invest. 14, 598-604, 1962.

80. SNYDER D.D., KEITH H.B. and CAMPBELL G.S.
Influence of metabolic acidosis on pressor response to epinephrine in intact dogs as compared with dogs on cardiopulmonary bypass.
Surg. For. II, 159, 1960.

81. SPRENG D.S., DENNIS C., YOUNG L.A., NELSON G.E., KARLSON K.E. and PEREYMAN C.
Acute metabolic changes associated with employment of pumpoxygenator to supplant the heart and lungs.
Surg. For. 3, 165, 1952.

82. SWAN R.C. & PITTS R.F.
Neutralization of infused acids by nephrectomized dogs.
J. Clin. Invest. 34, 205, 1955.

83. TARAIL R., BENNETT T.E., BROWN E.S., BUNNELL I.S., ELAM J.O., EVERS J.L. GREENE D.G., JANNEY C.D., LOWE H.J. and NAHAS G.G.
Effects of THAM during CO^2 breathing in man : metabolic & toxic effects.
Physiologist. 2, n° 3, 114, 1959 (abstract).

84. THOMPSON R.G., MOULDER P.V., HARRISON R.W. and DAICOFF G.R.
Tromethamine (Talatrol) for acidosis therapy in surgery.
S. Clin. N.A. 43, 179-186, 1963

.../..

85. THROWER W.B., DARBY T.D. and ALDINGER E.E.
Acid-base derangements and myocardial contractility.
Arch. Surg. Chicago, 82, 56-65, 1961.

86. ULIN A.W., GALLUB S.W., WINCHELL H.S. and ERLICH E.W.
Hemorrhage and massive transfusion.
J. Amer. Ass. 168, 1971, 1958

87. Von KAULLA K.N., SWAN H.
Clotting deviations in man during cardiac bypass, fibrinolysis & circulating anticoagulant.
J. Thor. Sur. 36, 519, 1958.

88. YEH J., ELLISON L.T., ELLISON R.G.
Hemodynamic and metabolic responses of the whole body and individual organs to cardiopulmonary bypass with profound hypothermia.
J. Thor. 7 & Cardio-Vasc. Surg. 42, 782, 1961

89. YOUNG W.G. & al.
Metabolic and physiologic observations on patients undergoing extracorporeal circulation in conjunction with hypothermia.
Surg. 46, 175, 1959

90. ZUHDI N., Mc COLLOUGH B., CAREY J. and GREER A.
Double helical reservoir heart-lung machine designed for hypothermic perfusion, primed with 5 % glucose in water, inducing hemodilution.
Arch. Surg. 82, 320, 1961

91. XII° Congrès Français d'Anesthésiologie
Anesthésie-Analgésie, Janv. Fev. Mars 1963 (p. 78).

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Vu : Le Président de Thèse

Professeur Ch. DUBOST

Vu : le Doyen de la Faculté
de Médecine de PARIS.

L. BINET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris.